

Е. Л. Товажнянская

Харьковский национальный медицинский университет (г. Харьков)

РОЛЬ ВАЗОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В ФОРМИРОВАНИИ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С НЕВРОЛОГИЧЕСКИМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ ПЕРВИЧНОГО ГИПОТИРЕОЗА

Известно, что тиреоидные гормоны определяют функциональное состояние многих органов и систем, в том числе сердечно-сосудистой [1—3]. В частности, при первичном гипотиреозе (ПГ) наблюдается снижение сократительной способности миокарда, уменьшение функции сердечного выброса, развитие застойной сердечной недостаточности. Наряду с этим недостаток тиреоидных гормонов (ТГ) повышает общее периферическое сопротивление и угнетает дилататорные реакции кровеносных сосудов, что обуславливает ухудшение периферического кровотока и развитие диастолической гипертензии [1, 3, 4]. Основными механизмами нарушения сосудистого тонуса при ПГ считаются повышение чувствительности к катехоламинам, увеличение плотности гладкомышечных α -адренорецепторов, преобладание α -адренергических механизмов регуляции, снижение генерации вазодилатирующих субстанций и/или резистентность к ним сосудистых гладкомышечных клеток, а также собственно дефицит тиреоидных гормонов, непосредственно оказывающих вазодилатирующее действие [3—7].

Экспериментально доказано, что в условиях гипотиреоза изменяется как содержание различных вазоактивных веществ, в первую очередь катехоламинов и оксида азота, так и чувствительность к ним сосудистой стенки. Установлено, что дефицит тиреоидных гормонов приводит к увеличению секреции и содержанию в плазме крови норадреналина, который являясь в основном стимулятором α -адренорецепторов, может способствовать спазму периферических сосудов [3]. Интересны исследования, посвященные содержанию в крови NO, субстратов его синтеза и продуктов метаболизма в условиях экспериментального гипотиреоза [8—10]. В исследованиях Vargas F. et al. *in vivo* (1994) показано угнетение базального синтеза эндотелием оксида азота у гипотиреоидных крыс при одновременном увеличении системного ответа на введение энтоделийзависимого вазодилатора ацетилхолина, в то же время *in vitro* (1995) существенного отличия дилататорных эффектов ацетилхолина на препаратах аорты гипотиреоидных крыс выявлено не было. В работе Лобанок Л. М. и соавт. (2002) было отмечено усиление сократительного эффекта средних и высоких концентраций норадреналина на изолированный сегмент грудной аорты гипотиреоидных крыс и не отличающаяся от контроля вазодилаторная реакция на карбахолин. Это позволило сделать вывод, что угнетение дилататорных реакций при гипотиреозе происходит не только за счет нарушения высвобождения NO, а может быть обусловлено ингибированием синтеза эндотелиального гиперполяризующего фактора [8]. Donnini D. et al. (2003) в эксперименте, изучая влияния ТТГ на эндотелиальные клетки аорты, выявили повышение продукции цАМФ, снижение уровня эндотелина, снижение секреции активатора плазминогена и повышение синтеза NO, что позволило доказать стимулирующий эффект ТТГ на секрецию прокоагулянтов и вазодилаторов [10].

Однако имеющиеся данные относительно связи изменения тиреоидного статуса и содержания вазоактивных веществ получены в основном в эксперименте. В доступной литературе практически отсутствуют клинические данные о состоянии систем катехоламинов (КА) и NO у больных с первичным гипотиреозом, а также влияния указанных вазоактивных субстанций на церебральное и периферическое кровообращение. Это обусловило актуальность проведения данного исследования, целью которого явилось изучение состояния церебральной и периферической гемодинамики у больных с первичным гипотиреозом и установление взаимосвязи между гемодинамическими нарушениями и изменением систем катехоламинов и оксида азота в условиях дефицита тиреоидных гормонов.

Исследование проведено у 283 больных (85,2 % женщин и 14,8 % мужчин) с первичным гипотиреозом легкой, средней и тяжелой степени (в 25,1 %, 52,7 % и 22,2 % случаев соответственно), находившихся на стационарном лечении в эндокринологическом и неврологическом отделениях Областной клинической больницы г. Харькова. Возраст больных был в диапазоне от 36 до 59 лет (средний возраст составил 47,5 лет). Все обследованные больные получали заместительную гормональную терапию препаратами L-тироксина в индивидуальной дозировке, которая колебалась от 75 мг до 250 мг в сутки и корректировалась при необходимости после проведенного обследования. Длительность заболевания первичным гипотиреозом у больных колебалась от 2 до 10 лет.

Комплексное обследование включало неврологическое обследование, ультразвуковое исследование сосудов мозга и конечностей, нейровизуализационное (КТ и ЯМРТ мозга), электромиографическое исследование, а также биохимическое исследование с изучением содержания вазоактивных веществ в крови и состояния тиреоидного статуса). Для оценки когнитивной сферы была использована шкала MMSE, для оценки уровня депрессии — шкала Гамильтона. По результатам обследования все больные с ПГ были распределены на четыре группы: первую группу составили 112 больных с дисметаболической энцефалопатией (ДМЭ) I стадии, во вторую вошли 135 пациентов с ДМЭ II стадии, третью составили 36 больных с III стадией дисметаболической энцефалопатии и четвертую — 133 пациента с дисметаболической полиневропатией (ДМПН). Контрольную группу составили 25 человек без признаков патологии нервной и тиреоидной систем.

Проведенное исследование тиреоидного статуса выявило у больных с ДМЭ первой стадии уровень ТТГ — $8,1 \pm 6,2$ МЕ/мл; ДМЭ второй стадии: ТТГ — $18,3 \pm 9,6$ МЕ/мл; ДМЭ третьей стадии: ТТГ — $33,9 \pm 15,8$ МЕ/мл; у больных с ДМПН: ТТГ — $19,4 \pm 10,9$ МЕ/мл. В группе контроля уровень ТТГ составил $2,1 \pm 1,7$ МЕ/мл.

Исследование гемодинамики было проведено по стандартной методике на аппарате «Спектрмед-300»

(Россия) с расчетом средней скорости кровотока (ССК) и индекса сопротивления *RP* [11]. Для изучения интракраниального кровотока в каротидном бассейне нами была выбрана средняя мозговая артерия (СМА) вследствие почти перпендикулярного хода ее основного ствола к чешуе височной кости, что дает наименьшую погрешность при вычислении скорости кровотока, т. к. угол локации близок к нулю, тогда как разнообразие анатомических вариантов строения передней и задней мозговых артерий не всегда полностью позволяет судить об истинном состоянии кровотока в них [11]. Гемодинамика в вертебробазиллярном бассейне оценивалась по данным кровотока в основной артерии (ОА). Состояние периферической гемодинамики оценивалось по показателям в *a. tibialis post.*, учитывая преимущественную заинтересованность дистальных отделов нижних конечностей при дисметаболической полиневропатии у больных с ПГ. Это, по-видимому, связано с тем, что волока нижних конечностей длиннее и, следовательно, с одной стороны, требуют более интенсивной деятельности нейронов по синтезу и энергетическому обеспечению аксонального транспорта пластических субстратов по нерву, с другой — более уязвимы при нарушении метаболических, биоэнергетических и гемодинамических процессов в организме. Определение содержания катехоламинов — норадреналина (НА) и адреналина (А) — в сыворотке крови было проведено на спектрофлуориметре «НІТАСНІ» МРФ-4А после их выделения хроматографическим методом С. Атак и F. Magnusson (1978). Содержание NO оценивалось по уровню его стабильных метаболитов, который определялся в сыворотке по цветной реакции с реактивом Грисса.

Полученные данные были статистически обработаны с использованием пакета прикладных статистических программ «Statistica-6». Рассчитывались средние значения показателей и ошибки средних. В качестве критерия значимости различия выборок использовался параметрический критерий Стьюдента. Различия принимались достоверными при $p < 0,05$. Для оценки связи между рядами наблюдений проводили корреляционный анализ с вычислением линейного коэффициента парной корреляции Пирсона (r).

При обобщении результатов неврологического и инструментального исследования было выявлено, что в клинической картине дисметаболической энцефалопатии начальной стадии на фоне первичного гипотиреоза ведущими были синдром вегетативной дистонии, цефалгический синдром, легкие вестибулярные нарушения, мнестические расстройства субклинического характера (28—26 баллов по шкале Mini-Mental State Examination (MMSE) и умеренная гипотимия с повышением среднего балла по шкале Гамильтона до $14,8 \pm 1,3$. Дисметаболическая энцефалопатия II стадии у больных с ПГ характеризовалась наличием вестибулярно-атактического, депрессивного синдромов ($19,8 \pm 0,7$ баллов по шкале Гамильтона), когнитивного дефицита умеренной выраженности (27—24 балла по шкале MMSE), появлением пирамидной и сенсорной недостаточности, симптомов оральной автоматизма. Третья стадия дисметаболической энцефалопатии при ПГ сопровождалась нарастанием депрессивного ($23,6 \pm 1,3$ баллов по шкале Гамильтона), атактического синдромов, когнитивных нарушений иногда до уровня

деменции (25—21 баллов по шкале MMSE), появлением псевдобульбарного, акинетико-ригидного и других синдромов. По мере усугубления стадии ДМЭ у больных с ПГ было отмечено уменьшение удельного веса условно нормального типа ЭЭГ и увеличение дезорганизованных и десинхронных типов электроэнцефалограмм, а также увеличение частоты встречаемости структурных изменений вещества мозга в виде расширения конвексительных пространств и желудочковой системы, появлением единичных ишемических очагов и лейкоареоза.

У 133 обследованных больных с ПГ дисметаболическая энцефалопатия сочеталась с поражением периферической нервной системы в виде полиневропатического синдрома. При этом облигатным у всех обследованных больных с полиневропатией были сегментарные вегетативно-трофические и вегетативно-вазомоторные нарушения. Расстройства температурной и болевой чувствительности были отмечены у 78,6 % обследованных больных с ДМПН в виде гипестезии по типу «перчаток» и «носок», а снижение глубоких видов чувствительности преимущественно суставно-мышечной и вибрационной по полиневритическому типу встречалось у 38,7 % обследованных. Реже, у 21,8 % обследованных с дисметаболической полиневропатией, выявлялись двигательные нарушения в виде слабости в кистях и стопах, мышечной гипотонии, сухожильной а- и гипорефлексии. Проведение стимуляционной электромиографии периферических нервов конечностей выявило у 73,7 % обследованных больных снижение скорости проведения импульса в дистальной части периферических нервов, увеличение резидуальной латентности, незначительное изменения амплитуды М-ответа, что в целом свидетельствовало в пользу преимущественно демиелинизирующего характера поражения и согласуется с данными литературы [12, 13].

Анализ данных состояния гемодинамики выявил нарастающее ухудшение основных показателей интракраниального кровообращения по мере прогрессирования стадий ДМЭ (табл. 1). Так, начальная стадия ДМЭ характеризовалась лишь тенденцией к снижению ССК и повышению индекса сопротивления, более выраженной в основной артерии. Формирование второй и третьей стадий дисметаболической энцефалопатии сопровождалось достоверными ($p < 0,05$) гемодинамическими сдвигам в виде снижения ССК и в каротидном (на 29,1 % и 36,3 % соответственно), и в вертебробазиллярном бассейнах (на 26,7 % и 43,2 % соответственно) на фоне повышения тонуса интракраниальных сосудов по данным повышения индекса сопротивления в СМА (на 20,4 % и 42,9 % соответственно) и в ОА (на 29,8 % и 63,8 % соответственно).

Оценка гемодинамики в сосудах нижних конечностей выявила у 54,9 % пациентов с ДМПН на фоне первичного гипотиреоза достоверное снижение скорости кровотока в дистальных отделах в 1,3 раза (на 24,3 %) относительно контроля на фоне повышения сосудистого тонуса по данным повышения индекса сопротивления в 1,4 раза (на 36,1 %) (см. табл. 1).

Полученные доплерографические данные отражали развитие церебральных и периферических дисциркуляций у больных с ПГ, а прямо пропорциональная зависимость степени нарушения гемодинамики и выраженности неврологического дефицита указывала на роль гемодинамических расстройств в развитии дисметаболической энцефалопатии и полиневропатии.

Показатели состояния церебральной и периферической гемодинамики у больных с дисметаболической энцефалопатией и полиневропатией на фоне первичного гипотиреоза

Формы патологии	Показатель	СМА	ОА	a. tibialis post.
ДМЭ I ст. n = 108	ССК, см/с	56,48 ± 4,62	43,27 ± 6,32*	—
	Индекс RP, усл. ед.	0,53 ± 0,06	0,55 ± 0,07*	—
ДМЭ II ст. n = 123	ССК, см/с	42,44 ± 5,26*	35,16 ± 4,96*	—
	Индекс RP, усл. ед.	0,59 ± 0,09*	0,61 ± 0,09*	—
ДМЭ III ст. n = 36	ССК, см/с	38,13 ± 2,89*	27,24 ± 5,14*	—
	Индекс RP, усл. ед.	0,70 ± 0,12*	0,77 ± 0,13*	—
ДМПН n = 127	ССК, см/с	—	—	33,1 ± 5,8*
	Индекс RP, усл. ед.	—	—	3,4 ± 0,3*
Контроль n = 25	ССК, см/с	59,81 ± 5,45	47,95 ± 5,82	43,7 ± 5,6
	Индекс RP, усл. ед.	0,49 ± 0,05	0,47 ± 0,05	2,5 ± 0,2

* — $p < 0,05$ относительно показателей в контрольной группе

Анализ динамики катехоламинов показал, что у больных с начальной стадией ДМЭ наблюдалась активация гормонального звена симпатoadренальной системы, что проявлялось увеличением по отношению к контролю содержания А на 32,3 % ($p < 0,01$) и соотношения А/НА до 0,11 (в контроле — 0,079) (табл. 2). Вторая стадия ДМЭ и ДМПН характеризовались ростом содержания НА относительно контрольных величин на 8,2 % и 8,7 % соответственно. Уровень адреналина при этом хотя и снижался в сравнении с показателем при ДМЭ I стадии, но сохранялся достоверно повышенным по отношению к контролю, что приводило к сохранению гормонально-медиаторного сдвига симпатoadренальной системы в сторону гормонального звена (соотношение А/НА — 0,082 и 0,081 при ДМЭ II стадии и дисметаболической полиневропатии соответственно). Дальнейшее прогрессирование неврологического дефицита с формированием ДМЭ III стадии сопровождалось достоверным ($p < 0,05$) снижением уровня все изучаемых показателей, в том числе и по отношению к показателям в контрольной группе (см. табл. 2). Выявленная нами при ДМЭ III стадии депрессия соотношения А/НА ниже контрольных величин до 0,072 свидетельствовала об истощении гормонального звена симпатoadренальной системы с относительным сдвигом в сторону преобладания медиаторного. Это совпадало со снижением симпатического тонуса вегетативной нервной системы и развитием парасимпатикотонии у данной категории больных.

Таблиця 2

Содержание вазоактивных веществ в крови у больных с дисметаболической энцефалопатией и полиневропатией на фоне первичного гипотиреоза

Формы патологии	НА, нмоль/л	А, мкмоль/л	Нитриты, мкг/мл
ДМЭ I ст., n = 61	38,3 ± 1,9	4,1 ± 0,14*	0,698 ± 0,107*
ДМЭ II ст., n = 64	40,9 ± 1,6*	3,3 ± 0,17*	0,599 ± 0,101
ДМЭ III ст., n = 34	34,9 ± 1,8*	2,6 ± 0,11*	0,370 ± 0,068*
ДМПН, n = 68	41,1 ± 1,3*	3,3 ± 0,18*	0,673 ± 0,081*
Контроль, n = 25	37,8 ± 1,9	3,1 ± 0,2	0,571 ± 0,043

* — относительно показателей в контрольной группе

Анализ содержания стабильных метаболитов NO в зависимости от выраженности неврологического дефицита у больных с ПГ выявил обратно пропорциональную зависимость между указанными параметрами с максимальным подъемом уровня нитритов при начальной стадии ДМЭ (в 1,2 раза выше контроля) и минимальными значениями метаболитов NO при ДМЭ третьей стадии (в 1,3 раза ниже контрольных показателей).

При этом подъем относительно контроля уровня нитритов в крови больных с ДМЭ первой стадии и полиневропатией (на 22,2 % и 17,9 % соответственно) и тенденция к повышению среднего показателя уровня стабильных метаболитов NO в группе больных с ДМЭ второй стадии, на наш взгляд, были обусловлены рецепторопосредованной стимуляцией α_1 - и α_2 -адренорецепторов эндотелия катехоламинами, в первую очередь НА (см. табл. 2) [8]. С учетом вышеизложенного становится понятной выявленная депрессия уровня стабильных метаболитов NO при ДМЭ третьей стадии ниже даже контрольных величин на 35,2 %. Основными механизмами при этом, на наш взгляд, являются совокупное негативное влияние дефицита тиреоидных гормонов и гипонорадренемии. Проведенный корреляционный анализ подтвердил наши предположения, выявив положительную корреляционную зависимость между содержанием нитритов и норадреналина в крови у обследованных больных ($r = +0,49, p < 0,05$).

Для определения влияния КА и стабильных метаболитов NO на состояние церебральной и периферической гемодинамики у больных с ПГ был проведен корреляционный анализ, который выявил отрицательную зависимость между ССК в СМА и содержанием НА и А при начальной стадии ДМЭ ($r = -0,41; -0,54; p < 0,05$) и при ДМЭ второй стадии ($r = -0,69; -0,47; p < 0,05$), а также между скоростью кровотока в a. tibialis post. и уровнем НА и А при дисметаболической полиневропатии ($r = -0,73; -0,44; p < 0,05$), что свидетельствовало о патогенетической роли КА как вазоактивных веществ в развитии церебральной и периферической дисциркуляции у больных с ПГ. А выявленная при начальной стадии ДМЭ положительная корреляционная зависимость между индексом сопротивления RP в СМА

и содержанием стабильных метаболитов NO ($r = +0,39$; $p < 0,05$) отражала компенсаторное увеличение содержания оксида азота в ответ на повышение тонуса сосудистой стенки. У больных с дисметаболической энцефалопатией II стадии зависимость между индексом *RP* в СМА и содержанием нитритов была слабой, но сохраняла положительный характер ($r = +0,16$; $p > 0,05$), что свидетельствовало о слабости ответной реакции сосудов в условиях гипотиреоза на воздействие мощного вазодилатора, которым является NO.

При третьей стадии дисметаболической энцефалопатии коэффициенты корреляции между содержанием НА, А и ССК в СМА были существенно ниже ($r = -0,21$; $-0,18$; $p > 0,05$), что не позволяло говорить о статистической связи между указанными показателями. На наш взгляд, прогрессирование церебральной дисциркуляции на данной стадии было обусловлено не столько влиянием вазоконстрикторных факторов (в т. ч. катехоламинов, уровень которых в крови у больных данной группы был ниже контрольных величин), сколько недостаточностью вазодилатирующих веществ в крови (например, оксида азота) [1—4]. Это подтверждалось отрицательной корреляционной зависимостью между индексом *RP* и содержанием нитритов в крови ($r = -0,43$; $p < 0,05$), что отражало негативный вклад истощения системы оксида азота и эндотелиальной дисфункции в усугубление вазоспазма и нарушение мозговой гемодинамики.

У больных с полиневропатическим синдромом зависимость между индексом сопротивления в *a. tibialis post.* по данным УЗДГ и уровнем стабильных метаболитов была слабой, но так же как и при ДМЭ третьей стадии носила отрицательный характер ($r = -0,18$; $p > 0,05$), что подтверждало слабость дилатирующей реакции сосудов конечностей.

Таким образом, имеющиеся у больных с первичным гипотиреозом нарушения церебральной гемодинамики и гемодинамики в дистальных отделах конечностей, несомненно, играют определенную роль в формировании неврологических осложнений — энцефалопатии и полиневропатии. Проведенный корреляционный анализ позволил доказать патогенетическую связь нарушения церебрального кровообращения и кровотока в конечностях с изменением содержания вазоактивных веществ в крови, катехоламинов и оксида азота, уровни в крови

которых в условиях недостатка тиреоидных гормонов значительно колеблются относительно контрольных величин.

Список литературы

1. Петунина Н. А. К вопросу о состоянии сердечно-сосудистой системы при нарушении функции щитовидной железы // Фарматека. — 2007. — № 3 (138). — С. 51—56.
2. Трошина Е. А. и др. Синдром гипотиреоза в практике интерниста: Метод. пособие / Е. А. Трошина, Г. Ф. Александрова, Ф. М. Абдулхабирова, Н. В. Мазурина; Под. ред. Г. А. Мельниченко. — М., 2003.
3. Панченкова Л. А. и др. Тиреоидный статус и сердечно-сосудистая система / Л. А. Панченкова, Е. А. Трошина, Т. Е. Юркова, М. О. Соловьева, Н. О. Канделаки // Российские медицинские вести. — 2000 — № 1. — С. 18—25.
4. Варварина Г. Н. и др. Особенности артериальной гипертензии при гипотиреозе / Г. Н. Варварина, Н. Н. Боровков, А. А. Шутова, А. В. Казаков. В кн.: Актуальные проблемы современной эндокринологии. — СПб., 2000. — С. 278.
5. Виноградов С. Ю., Погорелов Ю. В. Нейромедиаторные биоамины щитовидной железы и структурно-функциональные аспекты ее гомеостаза // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. — 1987. — № 1. — С. 12—22.
6. Maayan M. L., Volpert E. M., Debons A. F. Neurotransmitter regulation of thyroid activity. // *Endocr. Res.* — 1987. — Vol. 13, № 2. — P. 199—212.
7. Абрамова Н. А. и др. Зобогенные вещества и факторы / Н. А. Абрамова, В. В. Фадеев, Г. А. Герасимов, Г. А. Мельниченко // Клиническая и экспериментальная тиреодология. — 2006. — № 1. — С. 32—39.
8. Лобанок Л. М. и др. Роль эндотелия в регуляции сократительных и дилататорных реакций аорты при экспериментальном гипотиреозе у крыс / Л. М. Лобанок, Л. С. Лукша, Н. Г. Соловьева, И. И. Крылова // Проблемы эндокринологии. — 2002. — Т. 48. — № 1. — С. 41—44.
9. Taddei S., Caraccio N., Virdis A., et al. Impaired Endothelin-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 88. — P. 3731 — 3737.
10. Donnini D., Ambesi-Impimbato F. S., Curcio F. Thyrotropin stimulates production of procoagulant and vasodilative factors in human aortic endothelial cells // *Thyroid.* — 2003. — Vol. 13. — P. 517— 521.
11. Ультразвуковая доплерографическая диагностика сосудистых заболеваний / Под ред. Ю. М. Никитина, А. И. Труханова. — М.: Видар, 1998. — 431 с.
12. Аверьянов Ю. Н. Неврологические проявления гипотиреоза // *Неврологический журнал.* — 1996. — № 1. — С. 25—29.
13. Полторацкий Р. П. Неврологічні аспекти ендокринології (ендокринна невропатія). — К.: Варта, 1998. — С. 57—60.

Надійшла до редакції 14.08.2008 р.

О. Л. Товажнянська

Роль вазоактивних речовин у формуванні гемодинамічних порушень у хворих з неврологічними ускладненнями первинного гіпотиреозу

Харківський національний медичний університет
(м. Харків)

Під час дослідження гемодинаміки у 283 хворих з первинним гіпотиреозом виявлені зниження швидкості кровотоку та вазоспазм в інтракраніальних артеріях і судинах кінцівок. Оцінка вмісту вазоактивних речовин в крові встановила наявність в умовах гіпотиреозу дисбалансу в системах катехоламінів і оксиду азоту. Проведений кореляційний аналіз дозволив довести патогенетичний зв'язок порушення церебрального кровообігу і кровотоку в кінцівках із зміною вмісту вазоактивних речовин в крові.

O. L. Tovazhnyans'ka

Role of vasoactive substance in formation of hemodynamic infringements at patients with neurological complications of the initial hypothyroidism

Kharkiv National Medical University (Kharkiv)

At research of a hemodynamics at 283 patients with the initial hypothyroidism reveals decrease of a blood-groove rate and a vasospasm in intracranial arterials and vessels of extremities. The assessment of the vasoactive substances contents in a blood has established presence of the disbalance in systems of catecholamins and oxide nitric in conditions of a hypothyroidism. The carried out correlation analysis has allowed to prove pathogenetic connection of a cerebral circulation infringement and a blood-groove in extremities with change of the contents of vasoactive substances in a blood.