

## Patomechanizmy uszkodzenia płuc w przebiegu wstrząsu krwotocznego

Pathomechanisms of lung injury in hemorrhagic shock

Ryszard Swoboda, Jerzy Jochem

### STRESZCZENIE

Podczas wstrząsu krwotocznego dochodzi w płucach do morfologicznych i czynnościowych zmian, które mogą prowadzić do ostrego zespołu niewydolności oddechowej. U podłoża tych zjawisk leży proces zapalny, rozwijający się jednocześnie w wielu narządach, w tym również w płucach. Czynniki prozapalne odgrywające istotną rolę w patomechanizmach uszkodzenia płuc wytwarzane są głównie w niedokrwionym w czasie wstrząsu przewodzie pokarmowym. Wynikiem ich działania jest gromadzenie komórek zapalnych w tkance płucnej, pogrubienie przegród pęcherzykowych oraz obrzęk płuc na skutek wzmożonej przepuszczalności naczyń włosowatych. Z powodu zwiększonej ekspresji cząstek adhezyjnych na powierzchni komórek śródbłonna naczyń płucnych dochodzi do nasilonej interakcji z komórkami zapalnymi. Skutkuje to zaburzeniem ich funkcji i przyspieszoną apoptozą komórek nabłonkowych. Pobudzone neutrofile, zdolne do nadmiernego generowania reaktywnych form tlenu w okresie reoksygenacji, charakteryzują się dłuższą przeżywalnością, co prowadzi do wydłużenia czasu trwania procesu zapalnego w płucach. Badania doświadczalne wskazują, że do czynników działających ochronnie na tkankę płucną podczas wstrząsu krwotocznego należą hipertoniczny (7,5%) roztwór NaCl, antyoksydanty (N-acetylocysteina, witamina E), allopurynol, 17 $\beta$ -estradiol oraz inhibitor elastazy neutrofilowej – sivelestat. Na etapie badań doświadczalnych jest stosowanie białka A surfaktantu, podtlenku azotu oraz krótkiego interferującego RNA dla Fas.

#### SŁOWA KLUCZOWE

wstrząs krwotoczny, płuca, interleukina 6, czynnik martwicy guza  $\alpha$

Zakład Podstawowych Nauk Medycznych  
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

#### ADRES

#### DO KORESPONDENCJI:

Dr hab. n. med. Jerzy Jochem  
Zakład Podstawowych Nauk  
Medycznych  
SUM w Katowicach  
41-902 Bytom, ul. Piekarska 18  
tel. 032 397 65 30  
fax 032 397 65 42  
e-mail: jjochem@poczta.onet.pl

Ann.Acad.Med.Siles. 2009, 63, 1, 93-99  
Copyright © Śląski Uniwersytet Medyczny  
w Katowicach  
ISSN 0208-5607

## ABSTRACT

Hemorrhagic shock provokes a number of changes in the lungs, which may result in acute respiratory distress syndrome (ARDS). The underlying cause is a multiorgan inflammation also affecting the lungs. Inflammatory mediators involved in pathomechanisms of pulmonary damage are mainly produced in the intestine during shock-induced ischaemia. They are responsible for accumulation of inflammatory cells in the lung tissue, thickening of alveolar septa, and oedema due to increased microvascular permeability. Overexpression of adhesion molecules on pulmonary epithelial cells leads to enhanced interaction with inflammatory cells. This, in turn, accelerates epithelial apoptosis, thus causing epithelial cell dysfunction. Priming neutrophils, capable of generating respiratory burst, are characterized by prolonged survival resulting in longer duration of pulmonary inflammation. Experimental data suggest that during hemorrhagic shock, lung tissue can be protected by hypertonic (7.5%) NaCl solution, antioxidants (N-acetylcysteine, vitamin E), allopurinol, 17 $\beta$ -estradiol as well as neutrophil elastase inhibitor – sivelestat. Studies are being carried out with the use of surfactant protein A, nitrous oxide, and small interfering Fas-RNA in hemorrhagic shock.

## KEY WORDS

hemorrhagic shock, lungs, interleukin 6, tumor necrosis factor- $\alpha$

## WSTĘP

Zespół układowej odpowiedzi zapalnej (*systemic inflammatory response syndrome* – SIRS) oraz będąca jego następstwem niewydolność wielonarządowa są głównymi przyczynami umieralności chorych po przebytych wstrząsie krwotocznym i skutecznej resuscytacji [1]. Mechanizmem odpowiedzialnym za rozwój SIRS oraz dysfunkcję poszczególnych narządów w okresie reperfuzji po uogólnionym niedokrwieniu jest pobudzenie komórek zapalnych, takich jak neutrofile i makrofagi [1-2].

Wstrząs krwotoczny powoduje szereg morfologicznych i czynnościowych zmian w obrębie tkanki płucnej oraz naczyń włosowatych krążenia płucnego, które mogą doprowadzić do ostrego zespołu zaburzeń oddychania (ARDS). W obrębie tkanki płucnej dochodzi do nacieku neutrofilów, pogrubienia przegród pęcherzykowych, mikrokrwotoków, zaś uszkodzone włókniczki wykazują wzmożoną przepuszczalność, co prowadzi do obrzęku płuc [2].

Celem obecnej pracy jest przedstawienie zasadniczych patomechanizmów odpowiedzialnych za upośledzenie czynności płuc w stanie wstrząsu krwotocznego. Szczególnie skupiono się na odrębnościach różniących wstrząs krwotoczny od innych rodzajów wstrząsu, tj. na znaczeniu neutrofilów i makrofagów, wydzielanych cytokin oraz reaktywnych form tlenu (RFT).

## NEUTROFILE I MAKROFAGI

Aktywacja neutrofilów podczas wstrząsu krwotocznego odgrywa zasadniczą rolę w patomechanizmie uszkodzenia płuc [1]. W następstwie niedokrwienia, a zwłaszcza następowej reperfuzji, komórki te cechują się wzmożoną zdolnością do wytwarzania RFT [3]. Istotną rolę ogrywa w tym procesie kompleks oksydazy NADPH (fosforan dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego), generujący anionorodnik ponadtlenkowy (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), który następnie staje się substratem (bezpośrednim lub pośrednim) do

wytwarzania innych RFT, tj. nadtlenu wodoru ( $H_2O_2$ ), rodnika hydroksylogowego ( $\cdot OH$ ) i tlenu singletowego ( $^1O_2$ ), zdolnych do uszkodzenia wielu struktur subkomórkowych, a nawet do wywoływania mutacji czy śmierci komórki. Z aktywacją neutrofilów wiąże się również wzmożona ekspresja błonowa cząstek adhezyjnych CD11b/CD18, które są odpowiedzialne za adhezję do komórek śródbłonna [4-5].

Źródłem czynników bezpośrednio aktywujących neutrofile jest przede wszystkim niedokrwione w czasie wstrząsu jelito [6]. Do czynników tych zaliczane są cytokiny (interleukina 6 – IL-6, czynnik martwicy guza  $\alpha$  – TNF- $\alpha$ ), eikozanoidy (prostacyklina – PGI<sub>2</sub>), RFT ( $O_2\cdot$ ,  $H_2O_2$ ), czynnik aktywujący płytki (PAF), składowe dopełniacza oraz endotoksyny, docierające do tkanki płucnej głównie za pośrednictwem chłonki krezkowej [5-8]. Badania Jordan i wsp. dowodzą ponadto, iż podczas hipoperfuzji w jelitach dochodzi do wzrostu aktywności fosfolipazy A<sub>2</sub> oraz zwiększenia wydzielania kwasu arachidonowego [9]. Wraz z krążącą chłonką dopływa on do płuc, gdzie ulega metabolizmowi do leukotrienu B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>), będącego jednym z głównych czynników uszkodzenia płuc w stanie wstrząsu krwotocznego [9,10].

Jak wykazują najnowsze badania doświadczalne w mechanizmie uszkodzenia płuc po przebytych wstrząsach krwotocznym bierze udział również chłonka ogólnoustrojowa, która przyczynia się do wzrostu przepuszczalności oraz nasilenia apoptozy komórek śródbłonna naczyń płucnych, jak również pobudza ekspresję cząstek adhezyjnych ICAM-1 (*intracellular adhesion molecule-1*) na powierzchni tych komórek [11].

Makrofagi pęcherzykowe, uwalniając czynniki chemotaktyczne, przyczyniają się w znacznym stopniu do sekwestracji neutrofilów w tkance płucnej [12]. Chemokina MIP-2 (*macrophage inflammatory chemokine-2*) produkowana przez makrofagi istotnie wpływa na aktywację oraz rekrutację neutrofilów w płucach [12]. Nasila ona wydzielanie IL-6 w tkance płucnej, hamuje sekrecję IL-10 oraz wzmacnia wytwarzanie RFT przez neutrofile. Podobne działanie wykazuje również chemokina keratynocytów (KC), przy czym, w odróżnieniu od MIP-2, nie jest ona niezbędna do aktywacji neutrofilów [12].

Hamowanie apoptozy neutrofilów w następstwie wstrząsu krwotocznego poprzez czynnik pobudzający kolonie granulocytów (G-CSF - *granulocyte-colony stimulating factor*) oraz

czynnik pobudzający kolonie granulocytów i makrofagów (GM-CSF - *granulocyte macrophage-colony stimulating factor*) wydłuża czas trwania procesu zapalnego w płucach [2]. W procesie tym znaczącą rolę odgrywają kinazy MAP (*mitogen-activated protein kinases*), będące końcowymi ogniwami kaskady przemian, prowadzących do zaprogramowanej śmierci komórki. Zostają one zahamowane poprzez uwolniony z makrofagów jądrowy czynnik  $\kappa B$  (NF- $\kappa B$ ), co powoduje hamowanie apoptozy neutrofilów [13].

Podczas wstrząsu krwotocznego dochodzi do nasilenia apoptozy komórek pęcherzyków płucnych, co utrudnia warunki wymiany gazowej i nasila hipoksję związaną z ostrym uszkodzeniem płuc [2]. Na proces apoptozy komórek nabłonka płuc w znacznym stopniu wpływa połączenie receptora Fas, znajdującego się na tych komórkach, z jego rozpuszczalnym ligandem Fas (FasL), uwalnianym z limfocytów T cytotoksycznych oraz neutrofilów [14]. W czasie ostrego uszkodzenia płuc stwierdzono większą aktywność receptorów Fas na komórkach nabłonkowych płuc oraz zwiększone stężenie rozpuszczalnego FasL, co prowadzi do wzmożonej apoptozy komórek nabłonkowych w płucach [15]. TNF- $\alpha$  uwalniany z makrofagów, łącząc się ze swoim receptorem na komórkach nabłonkowych, wykazuje podobny wpływ na ich apoptozę, jak Fas/FasL [15]. Połączenie Fas/FasL na komórkach nabłonkowych płuc nie tylko nasila proces apoptozy, ale również prowadzi do pogrubienia przegród pęcherzykowych, wzmacnia akumulację neutrofilów, zwiększa uwalnianie lipopolisacharydów. Ponadto powoduje wzrost ekspresji IL-1, IL-8 i MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein-1*) w komórkach mięśniówki gładkiej naczyń płucnych [16-18] oraz wzmacnia uwalnianie TNF- $\alpha$ , IL-6 i MIP-2 z makrofagów w tkance płucnej [19].

#### REAKTYWNE FORMY TLENU

Ważną rolę w mechanizmie uszkodzenia płuc we wstrząsach krwotocznym odgrywają RFT generowane w szczególnie dużych ilościach w błonie śluzowej jelita cienkiego [20]. Badania wykazują znaczny wzrost stężenia aldehydu dimalonowego (MDA) w surowicy krwi, ery-

trocytach i tkance płucnej, uznawanego za wykładnik nasilenia rodnikogenezy i procesów oksydacji. W tych samych miejscach obserwowany jest również indukowany nadtlenkami lipidów spadek stężenia L- $\gamma$ -glutamyl-L-cysteinyl-glicyny (GSH - L- $\gamma$ -glutamyl-L-cysteinyl-glycine), która z kolei odgrywa ważną rolę ochronną przed czynnikami utleniającymi [21].

Niedokrwienie błony śluzowej jelita prowadzi do wzmożonej konwersji dehydrogenazy ksantynowej do oksydazy ksantynowej, czego wynikiem jest wytwarzanie w nadmiernych ilościach ponadtlenu i H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, z wykorzystaniem hipoksantyny i ksantyny, jako substratów reakcji [22]. Uwolnienie RFT i oksydazy ksantynowej z komórek do krążenia prowadzi wtórnie do wzmożonego wydzielania RFT, proteaz i cytokin prozapalnych przez neutrofile oraz do uszkodzenia struktury i funkcji błon komórkowych w tkance płucnej [23].

RFT oddziałują również na makrofagi, powodując wzrost ich aktywności [24], czego przejawem jest zwiększona ekspresja NF- $\kappa$ B. Powoduje to wzmożoną produkcję mediatorów prozapalnych, takich jak TNF- $\alpha$  i IL-1, które nasilają proces zapalny i hamują apoptozę neutrofilów [25].

#### INTERLEUKINA 6

Podczas wstrząsu krwotocznego stwierdzono wzmożoną produkcję IL-6 w komórkach nabłonka oskrzeli i pęcherzyków płucnych. Cytokina ta odgrywa ważną rolę w ostrej odpowiedzi zapalnej, działając bezpośrednio, jak i za pośrednictwem indukowanej przez nią IL-8. IL-8 jest czynnikiem chemotaktycznym dla neutrofilów, pobudzającym ich funkcje, takie jak wytwarzanie RFT, degranulacja czy działanie cytotoksyczne [26]. IL-6 wytwarzana przez makrofagi pęcherzykowe oraz komórki nabłonka oskrzeli stymuluje neutrofile, pobudza trombogenezę oraz indukuje produkcję białek ostrej fazy [27].

IL-6 działa poprzez aktywację białek STAT (*signal transducers and activators of transcription*), zwłaszcza Stat3, w komórkach pęcherzykowych. Białka te, będąc przetwornikami sygnałów oraz aktywatorami transkrypcji, uczestniczą w przekazywaniu sygnału z receptorów i

przyczyniają się do stymulacji oraz rekrutacji komórek zapalnych w płucach [28]. Wzrost stężenia IL-6 oraz aktywności białek STAT występuje podczas okresu resuscytacji i zależy od czasu trwania fazy niedokrwiennej wstrząsu [29].

#### CZYNNIKI DZIAŁAJĄCE OCHRONNIE NA CZYNNOŚĆ PŁUC WE WSTRZĄSIE KRWOTOCZNYM

Niosąca prozapalne mediatory chłonka krwotocznego w sposób szczególny naraża płuca na uszkodzenie podczas wstrząsu krwotocznego. Każde działanie zmniejszające uszkodzenie błony śluzowej jelit prowadzi do ograniczenia napływu tych substancji do tkanki płucnej, a tym samym, do zmniejszenia uszkodzenia płuc [30].

Badania Powers i wsp. wskazują, że hipertoniczny (7,5%) roztwór NaCl wykazuje szereg korzystnych działań zmniejszających nasilenie uszkodzenia płuc wywołanego wstrząsem krwotocznym [24, 31]. Jego wielokierunkowe działanie zostało przedstawione w Tabeli I.

Ochronne działanie w czasie wstrząsu wykazują również antyoksydanty, takie jak N-acetylocysteina i witamina E ( tokoferol), które hamują produkcję cytokin i aktywację NF- $\kappa$ B wywoływaną lipopolisacharydami (LPS) w makrofagach pęcherzykowych [36-37]. Poprzez przerywanie rodnikogenezy antyoksydanty działają ochronnie na wiele struktur komórkowych. Witamina E zapobiega peroksydacji wielonienasyconych kwasów tłuszczowych w błonach komórkowych. Szczególne jej znaczenie w ochronie tkanki płucnej w czasie wstrząsu krwotocznego wynika ze zwiększonej aktywności w obrębie struktur poddanych działaniu wysokiego ciśnienia parcjalnego tlenu, a więc m.in. w nabłonku układu oddechowego [37].

Korzystne działanie na tkankę płucną w czasie wstrząsu krwotocznego wykazuje również allopurinol. Jako inhibitor oksydazy ksantynowej hamuje nadmierną generację RFT w niedokrwionym jelicie, a tym samym zapobiega uszkodzeniu płuc w czasie wstrząsu krwotocznego [38].

W związku z nasileniem apoptozy komórek pęcherzykowych w czasie wstrząsu krwotocznego, podjęto próby zmierzające do wydłużenia czasu przeżycia komórek pęcherzykowych

**Tabela I.** Mechanizmy ochronnego działania hipertonicznego roztworu NaCl we wstrząsie krwotocznym

**Table I.** Protective effects of hypertonic NaCl solution in hemorrhagic shock

Zasięg działania	Zakres działania
Wpływy ogólnoustrojowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Utrzymywanie prawidłowej hemodynamiki krążenia płucnego</li> <li>• Modulacja pourazowej odpowiedzi zapalnej</li> <li>• Zmniejszanie obrzęku</li> <li>• Zapobieganie ogólnoustrojowemu atakowi RFT</li> <li>• Hamowanie ekspresji cząstek adhezyjnych ICAM-1 na komórkach nabłonkowych</li> </ul> <p>[25, 32-35]</p>
Jelito	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmniejszenie niedokrwienia</li> <li>• Hamowanie wytwarzania czynników prozapalnych</li> <li>• Działanie naczyniorozszerzające</li> <li>• Zapobieganie spłaszczeniu kosmków i apoptozie komórek</li> <li>• Wzmacnianie bariery jelitowej po okresie wstrząsu krwotocznego</li> </ul> <p>[25, 34]</p>
Komórki zapalne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hamowanie aktywacji neutrofilów i ich wybuchu oddechowego</li> <li>• Hamowanie aktywności makrofagów w pęcherzykach płucnych</li> <li>• Zmniejszenie reaktywności na lipopolisacharydy (LPS)</li> <li>• Hamowanie ekspresji NF-κB</li> <li>• Zmniejszenie wydzielania TNF-α</li> <li>• Hamowanie sekwestracji komórek zapalnych w płucach</li> <li>• Spadek ekspresji cząstek adhezyjnych CD11b</li> </ul> <p>[25, 35]</p>

typu I i II poprzez stosowanie białka A surfaktantu, podtlenku azotu i N-acetylocysteiny. Wyniki badań doświadczalnych są obiecujące, ponieważ wykazano, że dochodzi wówczas do zahamowania rozwoju hipoksji, pomimo utrzymującego się stanu wstrząsu [39].

Ze względu na fakt, iż receptor Fas odgrywa istotną rolę w nasileniu procesu apoptozy, podjęto również próby hamowania jego ekspresji w komórkach nabłonkowych płuc. W przeprowadzonych badaniach doświadczalnych zastosowano krótki ingerujący łańcuch RNA dla Fas

(Fas-siRNA) podawany dotchawiczo [18]. W wyniku tego zabiegu dochodziło do zmniejszenia ekspresji receptora Fas na komórkach nabłonka płucnego. Było to związane z ochronnym wpływem na architekturę pęcherzyków płucnych, redukcją napływu neutrofilów do płuc oraz hamowaniem nasilenia apoptozy nabłonka płucnego [18].

Kolejnym czynnikiem ochronnym płuc podczas wstrząsu jest 17β-estradiol, działający przede wszystkim na receptory ER-β. Powoduje on zmniejszenie stężenia czynnika chemotak-

tycznego dla neutrofilów (CINC-1 - *cytokine-induced neutrophil chemoattractant-1*), którego wzrost obserwowany jest w tkance płucnej po okresie resuscytacji [40]. 17 $\beta$ -estradiol hamuje także błonową ekspresję cząstek adhezyjnych ICAM-1 na komórkach śródbłonna naczyń płucnych poprzez hamowanie wytwarzania NF- $\kappa$ B [41]. Działania te odpowiedzialne są za zmniejszenie sekwestracji neutrofilów w tkance płucnej pod wpływem 17 $\beta$ -estradiolu [40]. Najnowsze badania doświadczalne wskazują także na korzystne efekty zahamowania ak-

tywności pochodzącej z neutrofilów elastazy przy użyciu sivelestatu podczas rozwoju stanu zapalnego w płucach w przebiegu wstrząsu krwotocznego [42].

Podsumowując można stwierdzić, że podejmowane są liczne próby, zmierzające do hamowania wytwarzania czynników prozapalnych, wolnych rodników tlenowych i czynników adhezyjnych w płucach w stanie wstrząsu krwotocznego. Mimo tych wielokierunkowych działań, stosowane metody znajdują się na etapie badań doświadczalnych.

## PIŚMIENNICTWO

- Botha A.J., Moore F.A., Moore E.E., Kim F.J., Banerjee A., Peterson V.M. Postinjury neutrophil priming and activation: an early vulnerable window. *Surgery* 1995; 118: 358-364.
- Jernigan T.W., Croce M.A., Fabian T.C. Apoptosis and necrosis in the development of acute lung injury after hemorrhagic shock. *Am. Surg.* 2004; 70: 1094-1098.
- Ayala A., Chung C.S., Lomas J.L. i wsp. Shock-induced neutrophil mediated priming for acute lung injury in mice: divergent effects of TLR-4 and TLR-4/FasL deficiency. *Am. J. Pathol.* 2002; 161: 2283-2294.
- Dayal S.D., Hask G., Lu Q i wsp. Trauma/hemorrhagic shock mesenteric lymph upregulates adhesion molecule expression and IL-6 production in human umbilical vein endothelial cells. *Shock* 2002; 17: 491-495.
- Caruso J.M., Feketeova E., Dayal S.D., Hauser C.J., Deitch E.A. Factors in intestinal lymph after shock increase neutrophil adhesion molecule expression and pulmonary leukosequestration. *J. Trauma* 2003; 55: 727-733.
- Adams J.M., Hauser C.J., Adams C.A. Jr, Xu D.Z., Livingston D.H., Deitch E.A. Entry of gut lymph into the circulation primes rat neutrophil respiratory burst in hemorrhagic shock. *Crit. Care Med.* 2001; 29: 2194-2198.
- Grotz M.R., Ding J., Guo W., Huang Q., Deitch E.A. Comparison of plasma cytokine levels in rats subjected to superior mesenteric artery occlusion or hemorrhagic shock. *Shock* 1995; 3: 362-368.
- Sato H., Kasai K., Tanaka T., Kita T., Tanaka N. Role of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta on lung dysfunction following hemorrhagic shock in rats. *Med. Sci. Monit.* 2008; 14: BR79-87.
- Jordan J.R., Moore E.E., Sarin E.L. i wsp. Arachidonic acid in postshock mesenteric lymph induces pulmonary synthesis of leukotriene B4. *J. Appl. Physiol.* 2008; 104: 1161-1166.
- Murphy R.C., Gijón M.A. Biosynthesis and metabolism of leukotrienes. *Biochem. J.* 2007; 405: 379-395.
- Diebel L.N., Liberati D.M., Ledgerwood A.M., Lucas C.E. Systemic not just mesenteric lymph causes acute lung injury following hemorrhagic shock. *Surgery* 2008; 144: 686-693.
- Lomas J.L., Chung C.S., Grutkoski P.S. i wsp. Differential effects of macrophage inflammatory chemokine-2 and keratinocyte-derived chemokine on hemorrhage-induced neutrophil priming for lung inflammation: assessment by adoptive cells transfer in mice. *Shock* 2003; 19: 358-365.
- Abraham E. Neutrophils and acute lung injury. *Crit. Care Med.* 2003; 31(4 Suppl): S195-S199.
- Serrao K.L., Fortenberry J.D., Owens M.L., Harris F.L., Brown L.A. Neutrophils induce apoptosis of lung epithelial cells via release of soluble Fas ligand. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2001; 280: L298-305.
- Kitamura Y., Hashimoto S., Mizuta N. i wsp. Fas/FasL-dependent apoptosis of alveolar cells after lipopolysaccharide-induced lung injury in mice. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 762-769.
- Schaub F.J., Han D.K., Liles W.C. i wsp. Fas/FADD-mediated activation of a specific program of inflammatory gene expression in vascular smooth muscle cells. *Nat. Med.* 2000; 6: 790-796.
- Ma Y., Liu H., Tu-Rapp H. i wsp. Fas ligation on macrophages enhances IL-1R1-Toll-like receptor 4 signaling and promotes chronic inflammation. *Nat. Immunol.* 2004; 5: 380-387.
- Perl M., Chung C.S., Lomas-Neira J. i wsp. Silencing of Fas, but not caspase-8, in lung epithelial cells ameliorates pulmonary apoptosis, inflammation, and neutrophil influx after hemorrhagic shock and sepsis. *Am. J. Pathol.* 2005; 167: 1545-1559.
- Hohlbaum A.M., Gregory M.S., Ju S.T., Marshak-Rothstein A. Fas ligand engagement of resident peritoneal macrophages in vivo induces apoptosis and the production of neutrophil chemotactic factors. *J. Immunol.* 2001; 167: 6217-6224.
- Deitch E.A., Xu D., Franko L., Ayala A., Chaudry I.H. Evidence favoring the role of the gut as a cytokine-generating organ in rats subjected to hemorrhagic shock. *Shock* 1994; 1: 141-145.
- Bernard G.R. N-acetylcysteine in experimental and clinical acute lung injury. *Am. J. Med.* 1991; 91: 54S-59S.
- Kooij A., Bosch K.S., Frederiks W.M., Van Noorden C.J. High levels of xanthine oxidoreductase in rat endothelial, epithelial and connective tissue cells. A relation between localization and function? *Virchows. Arch. B. Cell. Pathol. Incl. Mol. Pathol.* 1992; 62: 143-150.
- Nakamura M., Motoyama S., Saito S., Minamiya Y., Saito R., Ogawa J. Hydrogen peroxide derived from intestine through the mesenteric lymph induces lung edema after surgical stress. *Shock* 2004; 21: 160-164.
- Powers K.A., Zurawska J., Szasz K., Khadaroo R.G., Kapus A., Rotstein O.D. Hypertonic resuscitation of hemorrhagic shock prevents alveolar macrophage activation by preventing systemic oxidative stress due to gut ischemia/reperfusion. *Surgery* 2005; 137: 66-74.
- Fan J., Marshall J.C., Jimenez M., Shek P.N., Zagorski J., Rotstein O.D. Hemorrhagic shock primes for increased expression of cytokine-induced neutrophil chemoattractant in the lung: role in pulmonary inflammation following lipopolysaccharide. *J. Immunol.* 1998; 161: 440-447.
- Matute-Bello G., Winn R.K., Jonas M., Chi E.Y., Martin T.R., Liles W.C. Fas (CD95) induces alveolar epithelial cell apoptosis in vivo: implications for acute pulmonary inflammation. *Am. J. Pathol.* 2001; 158: 153-161.
- Marty C., Misset B., Tamion F., Fitting C., Carlet J., Cavaillon J.M. Circulating interleukin-8 concentrations in patients with multiple organ failure of septic and nonseptic origin. *Crit. Care Med.* 1994; 22: 673-679.
- Kishimoto T., Taga T., Akira S. Cytokine signal transduction. *Cell* 1994; 76: 253-262.
- Hierholzer C., Kalff J.C., Omert L. i wsp. Interleukin-6 production in hemorrhagic shock is accompanied by neutrophil re-

- cruitment and lung injury. *Am. J. Physiol.* 1998; 275: L611-21.
- 30.** Thomas S., Karnik S., Balasubramanian K.A. Surgical manipulation of the small intestine and its effect on the lung. *J. Surg. Res.* 2002; 106: 145-156.
- 31.** Deree J., Martins J.O., Leedom A. i wsp. Hypertonic saline and pentoxifylline reduces hemorrhagic shock resuscitation-induced pulmonary inflammation through attenuation of neutrophil degranulation and proinflammatory mediator synthesis. *J. Trauma* 2007; 62: 104-111.
- 32.** Diebel L.N., Robinson S.L., Wilson R.F., Dulchavsky S.A. Splanchnic mucosal perfusion effects of hypertonic versus isotonic resuscitation of hemorrhagic shock. *Am. Surg.* 1993; 59: 495-499.
- 33.** Ciesla D.J., Moore E.E., Zallen G., Biffi W.L., Silliman C.C. Hypertonic saline attenuation of polymorphonuclear neutrophil cytotoxicity: timing is everything. *J. Trauma.* 2000; 48: 388-395.
- 34.** Shi H.P., Deitch E.A., Da Xu Z., Lu Q., Hauser C.J. Hypertonic saline improves intestinal mucosa barrier function and lung injury after trauma-hemorrhagic shock. *Shock* 2002; 17: 496-501.
- 35.** Oreopoulos G.D., Bradwell S., Lu Z. i wsp. Synergistic induction of IL-10 by hypertonic saline solution and lipopolysaccharides in murine peritoneal macrophages. *Surgery* 2001; 130: 157-165.
- 36.** Waxmann K. Shock: ischemia, reperfusion, and inflammation. *New Horiz.* 1996; 4: 153-160.
- 37.** Chandel N.S., Trzyna W.C., McClintock D.S., Schumacker P.T. Role of oxidants in NF-kappa B activation and TNF-alpha gene transcription induced by hypoxia and endotoxin. *J. Immunol.* 2000; 165: 1013-1021.
- 38.** Shenkar R., Abraham E. Mechanisms of lung neutrophil activation after hemorrhage or endotoxemia: roles of reactive oxygen intermediates, NF-kappa B, and cyclic AMP response element binding protein. *J. Immunol.* 1999; 163: 954-962.
- 39.** Sutherland L.M., Edwards Y.S., Murray A.W. Alveolar type II cell apoptosis. *Comp. Biochem. Physiol. A. Mol. Integr. Physiol.* 2001; 129: 267-285.
- 40.** Yu H.P., Shimizu T., Hsieh Y.C. i wsp. Tissue-specific expression of estrogen receptors and their role in the regulation of neutrophil infiltration in various organs following trauma-hemorrhage. *J. Leukoc. Biol.* 2006; 79: 963-970.
- 41.** Simoncini T., Maffei S., Basta G. i wsp. Estrogens and glucocorticoids inhibit endothelial vascular cell adhesion molecule-1 expression by different transcriptional mechanisms. *Circ. Res.* 2000; 87: 19-25.
- 42.** Toda Y., Takahashi T., Maeshima K. i wsp. A neutrophil elastase inhibitor, sivelestat, ameliorates lung injury after hemorrhagic shock in rats. *Int. J. Mol. Med.* 2007; 19: 237-243.