

Wstrząs krwotoczny a czynność serca

Haemorrhagic shock and heart function

Ewa Grudzińska, Hanna Lewandowska, Anna Saran, Jerzy Jochem

STRESZCZENIE

W stanie wstrząsu krwotocznego oraz resuscytacji wpływ na czynność serca mają czynniki nerwowe, humoralne i produkowane miejscowo. W regulacji nerwowej wyróżnia się trójfazowe zmiany aktywności układu współczulnego i przywspółczulnego, a co za tym idzie, zmiany czynności serca. W pierwszej fazie dochodzi do tachykardii na skutek odbarczenia baroreceptorów tętniczych i odruchowego pobudzenia układu współczulnego, w fazie drugiej występuje bradykardia, jako następstwo odruchu Bezolda i Jarischa oraz zwiększenia aktywności układu przywspółczulnego i hamowania układu współczulnego. Trzecia faza regulacji charakteryzuje się ponownym wzrostem częstości rytmu serca, prawdopodobnie wskutek pobudzenia układu współczulnego. W pracy omówiono także wpływ na czynność serca czynników humoralnych (testosteron, estrogeny, prolaktyna, interleukina 6 [IL-6], siarkowodór) oraz produkowanych lokalnie (czynnik martwicy guza α [TNF- α]).

SŁOWA KLUCZOWE:

wstrząs krwotoczny, serce, interleukina 6, czynnik martwicy guza α

ABSTRACT

During haemorrhagic shock and resuscitation heart function is influenced by nervous, humoral and local factors. Nervous regulation includes three-phasic changes of the sympathetic and parasympathetic system activities. In the first phase, tachycardia is observed as a response to a fall in blood pressure and baroreceptor-mediated increase of the sympathetic activity. The second phase, characterized by bradycardia, is associated with a Bezold-Jarisch reflex and increased parasympathetic activity; in the third

Zakład Podstawowych Nauk
Medycznych, SUM 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. +48 32 397 65 30
fax +48 32 272 23 78
e-mail: jjochem@poczta.onet.pl

Ann.Acad.Med.Siles. 2009, 63, 1, 73-77
Copyright © Śląski Uniwersytet Medyczny
w Katowicach
ISSN 0208-5607

phase, heart rate increases again, probably due to sympathetic stimulation. In this review, we present also humoral (testosterone, estrogens, prolactin, interleukin 6 [IL-6], hydrogen sulphide) and the local factors (tumor necrosis factor α [TNF- α]) affecting heart function in hemorrhagic shock.

KEY WORDS:

haemorrhagic shock, heart, interleukin 6, tumor necrosis factor α

WSTĘP

Wstrząs krwotoczny to zespół objawów klinicznych wynikających z uogólnionej hipoperfuzji tkanek, będącej następstwem krwotoku. Przy braku podjęcia odpowiednich działań terapeutycznych zwykle prowadzi do śmierci, natomiast niewłaściwie leczony – może skutkować rozwojem zespołu ostrej niewydolności oddechowej (ARDS), niewydolności wielonarządowej oraz zespołem uogólnionej reakcji zapalnej (SIRS).

Podczas wstrząsu krwotocznego serce jest zasadniczym narządem decydującym o utrzymaniu ciśnienia tętniczego krwi. Należy pamiętać, że jest ono podstawowym narządem efektorowym odruchów inicjowanych w układzie krążenia w następstwie hipowolemii, a także miejscem działania czynników humoralnych (hormony, cytokiny krążące w krwi) oraz produkowanych lokalnie (czynnik martwicy guza α [TNF- α]), które łącznie wpływają na metabolizm mięśnia sercowego. Ze względu na łatwość pomiaru, monitorowanie częstości rytmu serca od wieków należy do podstawowych parametrów ocenianych we wstrząsie krwotocznym. Celem obecnej pracy jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat nerwowych, humoralnych i lokalnych czynników wpływających na czynność serca we wstrząsie krwotocznym.

**SERCE JAKO EFEKTOR
W NERWOWEJ REGULACJI UKŁADU
KRĄŻENIA WE WSTRZĄSIE
KRWOTOCZNYM**

Czynność hemodynamiczna serca w stanie wstrząsu krwotocznego uzależniona jest przede wszystkim od wpływu układu wegetatywnego. Historyczne już badania Barcrofta i wsp. wykazały istnienie dwu faz odpowiedzi neurohumoralnej podczas narastającej hipo-

wolemii [1]. Pierwsza faza obejmuje głównie mechanizmy nerwowe, tj. reakcję odruchową spowodowaną odbarzeniem baroreceptorów tętniczych. Znacznie mniejsze znaczenie ma pobudzenie, również na drodze nerwowej, mechanizmów humoralnych [2-3].

Odruch wynikający z odbarzenia baroreceptorów ma dwie składowe – sercową i naczyniową. Składowa sercowa polega na zwiększeniu częstości i siły skurczów serca (efekt chronotropowy i inotropowy dodatni) w następstwie odruchowego wzrostu aktywności układu współczulnego i zahamowania aktywności przywspółczulnej. Składowa naczyniowa polega na pobudzeniu tonicznej aktywności włókien współczulnych zwężających naczynia [2]. Wykładnikiem zwiększenia aktywności układu współczulnego w pierwszej fazie regulacji jest wzrost stężenia w osoczu noradrenaliny wydzielanej z zakończeń pozazwojowych układu współczulnego oraz adrenaliny uwalnianej z komórek chromochłonnych rdzenia nadnerczy [2]. Fazę tę charakteryzuje tachykardia, dzięki czemu – pomimo zmniejszenia objętości wyrzutowej serca – pojemność minutowa ulega jedynie niewielkiemu obniżeniu, a ciśnienie tętnicze krwi utrzymywane jest na stałym poziomie dzięki wzrostowi obwodowego oporu naczyniowego.

Po przekroczeniu krytycznej utraty 25-35% całkowitej objętości krwi, dochodzi do zapoczątkowania drugiej fazy regulacji układu krążenia [1]. Reakcja ta ma charakter odruchowy, występuje po paradoksalnym pobudzeniu mechanoreceptorów ścian komór serca i niskociśnieniowego obszaru sercowo-płucnego [2]. Odruch z mechanoreceptorów lewej komory, zwany odruchem Bezolda i Jarischa jest hamującym odruchem sercowo-sercowym, prowadzącym do zmniejszenia aktywności układu współczulnego skierowanej do serca i naczyń krwionośnych, a także wzmagającym aktywność układu przywspółczulnego unerwiającego serce [3]. W wyniku zmniejszenia wypełnienia

lewej komory krwią w następstwie krwotoku dochodzi do pofałdowania i wypuklenia do wewnątrz ściany lewej komory i, paradoksalnie, do pobudzenia zlokalizowanych tam mechanoreceptorów. Inicjowana w ten sposób reakcja wazo-wagalna wywołuje nagłe zahamowanie aktywności w całym układzie współczulnym, z wyjątkiem części unerwiającej rdzeń nadnerczy. Towarzyszy temu pobudzenie układu przywspółczulnego [1]. Przejawem drugiej fazy regulacji jest bradykardia, ze zmniejszeniem pojemności minutowej serca. Badania Jacobsena i wsp. przeprowadzone na modelach doświadczalnych wskazują na istnienie dodatkowej, trzeciej fazy nerwowej regulacji czynności serca we wstrząsie krwotocznym [1]. W fazie tej dochodzi do ponownego wzrostu aktywności układu współczulnego, czego przejawem jest zwiększenie częstości skurczów serca [1]. Mechanizm tego zjawiska nie został jednak jak dotąd w pełni wyjaśniony.

**WPLYW CZYNNIKÓW
HUMORALNYCH NA REGULACJĘ
CZYNNOŚCI SERCA WE WSTRZĄSIE
KRWOTOCZNYM**

Istotny wpływ na czynność serca w przebiegu wstrząsu ma szereg czynników działających ogólnie, w tym estrogeny, testosteron, prolaktyna, IL-6, TNF- α oraz siarkowodór. Istnieją liczne hipotezy tłumaczące korzystny wpływ estrogenów na serce. Najpewniej aktywując białko p38 MAPK w kardiomiocytach zwiększają one ekspresję i fosforylację śródbłonkowej syntazy tlenu azotu (eNOS) [4-5], co przynajmniej częściowo tłumaczy ich działanie. Efektem tego jest zmniejszenie adhezji i migracji leukocytów (spadek ekspresji międzykomórkowej molekuly adhezyjnej-1 [ICAM-1]) oraz hamowanie syntezy cytokin (IL-6, TNF- α) i chemokin [4-6]. Estrogeny w wielu tkankach wzmagają ekspresję białek szoku termicznego (HSP-90 i HSP-27) oraz alfa(B)-krystaliny, które dzięki stabilizacji filamentów aktynowych mogą również wykazywać działanie ochronne [6-7]. Białko p38 zwiększa transport glukozy do miokardium, co dodatkowo chroni serce przed uszkodzeniem [8]. Z kolei testosteron obniża ekspresję białka szoku termicznego HSP72 w kardiomiocytach, czym można tłumaczyć działanie tego hormonu [9-11]. Potwierdzeniem tej prawidłowości są wyniki badań doświadczalnych, w których wykazano zmniejszoną zdolność do samoistnej norma-

lizacji ciśnienia tętniczego krwi po krwotoku u samic szczurów z obniżonym stężeniem estrogenów [9-10] a także zależność między poprawą stanu klinicznego we wstrząsie (utrzymywanie pojemności minutowej serca, mniejszy wzrost stężenia IL-6 w osoczu i kardiomiocytach) a etapem cyklu estrogenowego: opisywana poprawa występowała w okresie przedrujowym, gdy stężenie estrogenów w organizmie samic jest najwyższe [12]. Co więcej, wartości parametrów hemodynamicznych ulegają wzrostowi po suplementacji 17 β -estradiolem [13-14]. Estrogeny powodują ponadto zwiększenie wydzielania prolaktyny (PRL), która również wykazuje działanie kardioprotekcyjne w następstwie hamowania uwalniania IL-6 oraz normalizacji osłabionej czynności makrofagów (wzrost zdolności proliferacyjnej oraz uwalniania IL-2, IL-3 w odpowiedzi na mitogen) [15-17]. Działanie IL-6 prowadzące do upośledzenia kurczliwości serca wynika prawdopodobnie z aktywacji (poprzez ścieżkę sygnałową JAK2/STAT3) zależnej od Ca²⁺ konstitutywnej izoformy eNOS [18].

Niekorzystny wpływ testosteronu na serce w stanie wstrząsu krwotocznego wynika ze stymulacji wydzielania IL-6 z kardiomiocytów, zwiększenia liczby receptorów dla tromboksanu A₂ (TXA₂) na komórkach mięśni gładkich aorty i naczyń wieńcowych oraz hamowania produkcji prostacykliny (PGI₂) w śródbłonku aorty i tętnic wieńcowych [9,13]. Badania doświadczalne wskazują, że po obniżeniu stężenia testosteronu u szczurów w następstwie kastracji bądź zastosowaniu flutamidu dochodzi do poprawy czynności mechanicznej serca we wstrząsie, co ma prawdopodobnie związek z nasileniem korzystnego wpływu estradiolu [13,14]. Flutamid wywiera działanie na serce prawdopodobnie nie tylko poprzez zablokowanie receptorów dla testosteronu, ale także poprzez zwiększenie liczby dostępnych receptorów estrogenowych (nasilenie ekspresji mRNA dla receptora estrogenowego ER- α) [9].

Syntetyzowany w wątrobie H₂S odgrywa istotną rolę zwłaszcza w przypadku długotrwałego utrzymywania się hipotensji (po 60 min), działając na kanały jonowe K_{ATP}. Poprzez wywołanie rozkurczu mięśniówki gładkiej naczyń powoduje on obniżenie ciśnienia tętniczego, wywiera także efekt inotropowy ujemny na serce [19]. Na syntezę H₂S w organizmie wpływa z jednej strony endogenne lub uwalniane po podaniu leków tlenek azotu (NO), a z dru-

giej strony liaza γ -cystationinowa (CSE), obecna w mięśniach gładkich naczyń i komórkach śródbłonna [19]. Zablokowanie aktywności CSE przed indukcją krwotoku przy użyciu inhibitorów: nieodwracalnego – D,L-proparglicyny (PAG) lub odwracalnego – β -cyjanoalaniny (BCA) skutkuje zmniejszeniem nawet o ponad 90% syntezy H_2S w wątrobie (przy silniejszym działaniu BCA), z jednoczesnym wzrostem średniego ciśnienia tętniczego krwi (MAP) i zahamowaniem spadku częstości rytmu serca (HR). Analogiczny, choć wolniej występujący efekt, wywołuje inhibitor kanałów K_{ATP} – glibenklamid [19].

**W PŁYW CZYNNIKÓW
PRODUKOWANYCH LOKALNIE NA
CZYNNOŚĆ SERCA WE WSTRZĄSIE
KRWOTOCZNYM**

Niedokrwienie i niedotlenienie tkanek towarzyszące wstrząsowi nasila ekspresję szeregu cytokin. Na szczególną uwagę zasługuje działający plejotropowo TNF- α , który zmniejsza kurczliwość serca zarówno przez bezpośrednie działanie cytotoksycznie, jak i poprzez indukcję dodatkowych czynników kardiodepresyjnych, w tym chemokin i cząstek adhezyjnych nasilających rekrutację tkankową neutrofilów i innych leukocytów. Stężenie TNF- α w osoczu wzrasta w stanie wstrząsu krwotocznego sześciokrotnie [20-21]. Synteza tego czynnika, stymulowana między innymi przez wydzielane podczas wstrząsu katecholaminy i nadtlenek wodoru, zachodzi nie tylko w samych kardiomiocytach, ale także w osiadłych w miokardium makrofagach. O znaczeniu tego mechanizmu może świadczyć fakt, iż w sercu może powstawać w przeliczeniu na 1 g tkanki ilość TNF- α porównywalna z produkcją w wątrobie czy śledzionie, czyli narządach uważanych za główne źródła TNF- α [20-22].

Synteza TNF- α jest kontrolowana przez liczne czynniki działające na poziomie komórkowym. Aby doszło do nasilenia syntezy TNF- α , silny czynnik transkrypcyjny tej cytokiny – jądrowy czynnik κB (NF κB), musi ulec translokacji do jądra, gdzie przyłącza się do DNA w jednym z czterech miejsc wiążących (promotorów). Aby zaszła transkrypcja TNF- α , co najmniej dwa z czterech promotorów muszą być związane [20-21,23]. Aktywność NF κB jest regulowana przez białko inhibitorowe z rodziny I κB , które wiążąc się z jądrową sekwencją lo-

kalizacyjną NF κB , blokuje jego translokację. Z drugiej strony, sam czynnik I κB może ulec fosforylacji przez kinazę I κB , co prowadzi do jego degradacji przez proteasomy i tym samym do uwalniania czynnika NF κB .

Po wytworzeniu TNF- α jest włączany w błonę komórkową i rozszczepiany przez metaloproteazę (enzym konwertujący TNF- α , TACE), z utworzeniem formy rozpuszczalnej. Umożliwia to TNF- α działanie poprzez receptory związane z błoną komórkową (np. receptor toll-like 4 [TLR4], receptory p55 i p75) i aktywację wewnątrzkomórkowych kaskad przekazywania sygnału [22]. W ten sposób zostaje indukowana produkcja sfingozyny i NO, znanych z depresyjnego wpływu na funkcję serca. Dochodzi także do apoptozy komórek i hipertrofii serca [21]. Nasileniu ulega ekspresja chemokin i cząstek adhezyjnych, co prowadzi do rekrutacji neutrofilów i innych leukocytów [23].

Dzięki poznaniu opisanych mechanizmów, poprzez które TNF- α działa kardiodepresyjnie, udało się wskazać potencjalne możliwości ochrony mięśnia sercowego. W badaniach Menga i wsp. udowodniono, że mutacja genu receptora TLR4 znosi kardiodepresyjne działanie TNF- α [22]. Podobnych skutków można się spodziewać w wyniku blokady działania innych receptorów dla TNF- α [22]. Shahani i wsp. przeprowadzili z kolei badania, w których antagonisty receptorów α_1 -adrenergicznych, prazosyna, zapobiegał translokacji NF- κB do jądra, dzięki eliminacji wpływu amin katecholowych, indukujących tę translokację w stanie wstrząsu [20]. Pewną nadzieję stwarzają też doświadczenia dowodzące, że glikokortykoidy hamują transkrypcję genów TNF- α w ludzkich monocytach krwi obwodowej dzięki promocji syntezy czynnika I κB . Uznany czynnik kardioprotekcyjny, adenozyzna, również okazała się wywierać działanie hamujące wytwarzanie TNF- α po połączeniu z receptorem A3 [23].

Badania doświadczalne wskazują, że zastosowanie przed krwotokiem specyficznej immunoglobuliny anty-TNF- α także powoduje poprawę czynności serca [22], jednak to postępowanie ma wątpliwą przydatność w leczeniu wstrząsu krwotocznego, ponieważ immunoglobuliny jako makromolekuły mają niewielką zdolność przenikania przez barierę śródbłonna naczyniowego, a tym samym wywierają ograniczony wpływ na TNF- α uwalniany podczas wstrząsu do przestrzeni tkankowej [23].

Znaczenie TNF- α we wstrząsie krwotocznym nie zostało jednak w pełni poznane, ponie-

waż wyniki najnowszych badań wskazują na jego potencjalnie wielokierunkowe działanie. Sygnały z receptorów TNF- α prawdopodobnie mogą uruchamiać mechanizmy cytoprotekcyjne podczas wstrząsu i reperfuzji, ponieważ całkowita, genetyczna delecja receptorów p55 i p75 nasila uszkodzenia występujące w wyniku niedokrwienia [23].

Innym inhibitorem budzącym zainteresowanie jest indukowalne białko szoku termicznego o masie 70 kD (Hsp70), które ulega ekspresji w miokardium w odpowiedzi na stres i zwiększa oporność serca na czynniki depresyjne. Sugeruje się, iż Hsp70 może blokować NF κ B, hamować aktywność kinazy białkowej C lub stabilizować nieczynny kompleks NF κ B z I κ B [23]. Według Meng i wsp. potencjalne zastosowanie kliniczne Hsp70 wydaje się ograniczone

jedynie do prewencji, ponieważ jeśli indukcja Hsp nastąpi po zadziałaniu czynnika uszkadzającego, może ono wywoływać apoptozę komórek [23]. Co więcej, zewnątrzkomórkowe Hsp70 może działać inaczej niż Hsp70 wewnątrzkomórkowe [23].

Podsumowując, należy stwierdzić, że serce w stanie wstrząsu krwotocznego jest nie tylko efektem nerwowych mechanizmów regulacyjnych układu krążenia, ale także podlega wpływom czynników humoralnych (testosteron, estrogeny, PRL, IL-6, H₂S) oraz produkowanych lokalnie w mięśniu sercowym (TNF- α). Dopiero łączne działanie opisanych mechanizmów decyduje o zdolności do zapewnienia przez serce minimalnej wielkości pojemności minutowej, niezbędnej do przeżycia we wstrząsie krwotocznym.

PIŚMIENNICTWO

1. Barcroft H., Edholm O.G., McMichael J., Sharpey-Schafer E.P. Posthaemorrhagic fainting, study by cardiac output and forearm flow. *Lancet* 1944; 15: 489-491
2. Jacobsen J., Secher N.H. Heart rate during haemorrhagic shock. *Clin. Physiol. Funct. Imag.* 1992; 12: 607-686.
3. Wisbach G., Tobias S., Woodman R., Spalding A., Lockette W. Preserving cardiac output with beta-adrenergic receptor blockade and inhibiting the Bezold-Jarisch reflex during resuscitation from hemorrhage. *J. Trauma* 2007; 63: 26-32.
4. Kan W.H., Hsu J.T., Ba Z.F. i wsp. p38 MAPK-dependent eNOS upregulation is critical for 17beta-estradiol-mediated cardioprotection following trauma-hemorrhage. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2008; 294: H2627-H2636.
5. Mendelsohn M.E., Karas R.H. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 1801-1811.
6. Jarrar D., Wang P., Cioffi W.G., Bland K.I., Chaudry I.H. The female reproductive cycle is an important variable in the response to trauma-hemorrhage. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2000; 279: H1015-H1021.
7. Hsu J. T., Hsieh Y.C., Kan W.H. i wsp. Role of p38 mitogen-activated protein kinase pathway in estrogen-mediated cardioprotection following trauma-hemorrhage. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2007; 292: H2982-H2987.
8. Hsu J.T., Kan W.H., Hsieh Y.C. i wsp. Mechanism of estrogen-mediated improvement in cardiac function after trauma-hemorrhage: p38-dependent normalization of cardiac Akt phosphorylation and glycogen levels. *Shock* 2008; 30: 372-378.
9. Yu H., Yang S., Choudhry M.A., Hsieh Y., Bland K.I., Chaudry I.H. Mechanism responsible for the salutary effects of flutamide on cardiac performance after trauma-hemorrhagic shock: upregulation of cardiomyocyte estrogen receptors. *Surgery* 2005; 138: 85-92.
10. Remmers D.E., Cioffi W.G., Bland K.I., Wang P., Angele M.K., Chaudry I.H. Testosterone: the crucial hormone responsible for depressing myocardial function in males after trauma-hemorrhage. *Ann. Surg.* 1998; 227: 790-799.
11. Kohno H., Takahashi N., Shinohara T. i wsp. Receptor-mediated suppression of cardiac heat-shock protein 72 expression by testosterone in male rat heart. *Endocrinology* 2007; 148: 3148-3155.
12. Yang S., Choudhry M.A., Hsieh Y. i wsp. Estrus cycle: influence on cardiac function following trauma-hemorrhage. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2006; 291: H2807-H2815.
13. Yang S., Zheng R., Hu S. Mechanism of cardiac depression after trauma-hemorrhage: increased cardiomyocyte IL-6 and effect of sex steroids on IL-6 regulation and cardiac function. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2004; 287: H2183-H2191.
14. Remmers D.E., Wang P., Cioffi W.G., Bland K.I., Chaudry I.H. Testosterone receptor blockade after trauma-hemorrhage improves cardiac and hepatic functions in males. *Am. J. Physiol.* 1997; 273: H2919-H2925.
15. Jarrar D., Wang P., Song G.Y. i wsp. Metoclopramide: a novel adjunct for improving cardiac and hepatocellular functions after trauma-hemorrhage. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2000; 278: E90-E95.
16. Zellweger R., Wichmann M.W., Ayala A., Chaudry I.H. Metoclopramide: a novel and safe immunomodulating agent for restoring the depressed macrophage immune function after hemorrhage. *J. Trauma* 1998; 44: 70-77.
17. Meng Z.H., Dyer K., Billiar T.R., Tweardy D.J. Essential role for IL-6 in postresuscitation inflammation in hemorrhagic shock. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2001; 280: C343-C351.
18. Yu X.W., Kennedy R.H., Liu S.J. JAK2/STAT3, not ERK1/2, mediates interleukin-6-induced activation of inducible nitric-oxide synthase and decrease in contractility of adult ventricular myocytes. *J. Biol. Chem.* 2003; 278: 16304-16309.
19. Mok Y.Y., Atan M.S., Yoke Ping C. i wsp. Role of hydrogen sulphide in haemorrhagic shock in the rat: protective effect of inhibitors of hydrogen sulphide biosynthesis. *Br. J. Pharmacol.* 2004; 143: 881-889.
20. Shahani R., Klein L.V., Marshall J.G. i wsp. Hemorrhage-induced alpha-adrenergic signaling results in myocardial TNF-alpha expression and contractile dysfunction. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2001; 28: H84-H92.
21. Meldrum D.R., Shenkar R., Sheridan B.C., Cain B.S., Abraham E., Harken A.H. Hemorrhage activates myocardial NFkappaB and increases TNF-alpha in the heart. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1997; 29: 2849-2854.
22. Meng X., Ao L., Song Y., Raeburn S.D., Fullerton D.A., Harken A.H. Signaling of myocardial depression in hemorrhagic shock: roles of Toll-like receptor 4 and p55 TNF-alpha receptor. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2005; 288: R600-R606.
23. Meng X., Harken A.H. The interaction between Hsp70 and TNF-alpha expression: a novel mechanism for protection of the myocardium against post-injury depression. *Shock* 2002; 17: 345-353.