

Charakterystyka zwierzęcych modeli doświadczalnych wstrząsu krwotocznego

Characteristic of experimental animal models of haemorrhagic shock

Renata Rybczyk, Agata Żak, Adam Krawiec, Jerzy Jochem

STRESZCZENIE

Wstrząs krwotoczny jest stanem bezpośredniego zagrożenia życia, wynikającym z nagłej utraty krwi w pełnym składzie, co prowadzi do hipotensji i hipoperfuzji narządowej. Celem obecnej pracy jest przedstawienie stosowanych aktualnie modeli doświadczalnych wstrząsu krwotocznego. Modele te można sklasyfikować na dwie grupy – modele wstrząsu odwracalnego i nieodwracalnego. Niezależnie od tego podziału wyróżnia się modele wstrząsu kontrolowanego (z mierzonymi wyjściowymi parametrami układu krążenia, takimi jak: średnie ciśnienie tętnicze, prężność gazów oddechowych w krwi tętniczej, objętość traconej krwi) i niekontrolowanego. W pracy scharakteryzowano także jeden z najczęściej stosowanych modeli doświadczalnych wstrząsu krwotocznego, opracowany przez Guariniego i wsp. z University of Modena and Reggio Emilia (Modena, Włochy) model nieodwracalnego wstrząsu krwotocznego z kontrolowaną początkową wartością średniego ciśnienia tętniczego krwi.

SŁOWA KLUCZOWE

wstrząs krwotoczny, modele doświadczalne

ABSTRACT

Haemorrhagic shock is a life-threatening status which results from an acute loss of blood and leads to hypotension and hypoperfusion of peripheral tissues. The aim of the present study was to review currently used animal models of haemorrhagic shock. All these models can be classified into two groups – reversible and irreversible. Apart from this classification, haemorrhagic shock models can be divided into controlled (with stabilized initial values of mean arterial pressure, blood gas partial pressure, volume of blood loss) and uncontrolled. Additionally, in the present paper, we characterize one of the most frequently used pressure-controlled, irre-

Katedra i Zakład Podstawowych Nauk Medycznych Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

ADRES

DO KORESPONDENCJI:

Dr hab. n. med. Jerzy Jochem,
prof. nadzw. SUM,
Katedra i Zakład
Podstawowych Nauk Medycznych
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
ul. Piekarska 18
41-902 Bytom
tel./fax +48 32 397 65 45
e-mail: jjochem@poczta.onet.pl

Ann. Acad. Med. Siles. 2010, 64, 5-6, 69-75
Copyright © Śląski Uniwersytet Medyczny
w Katowicach
ISSN 0208-5607

versible models of haemorrhagic shock developed by Guarini and al. from University of Modena and Reggio Emilia (Modena, Italy).

KEY WORDS:

haemorrhagic shock, experimental models

WSTĘP

Wstrząs jest to zespół objawów klinicznych o zróżnicowanej etiologii, w którym dochodzi do zaburzenia przepływu tkankowego, co prowadzi do hipoksji i hipoperfuzji tkanek oraz niewystarczającego dowozu substancji odżywczych i usuwania produktów przemiany materii. Najistotniejsze znaczenie ma upośledzenie przepływu w ośrodkowym układzie nerwowym, mięśniu sercowym, płucach, nerkach i wątrobie – a więc w tkankach i narządach niezbędnych do podtrzymywania czynności życiowych. Różne rodzaje wstrząsu są spowodowane zaburzeniem jednego lub kilku podstawowych czynników warunkujących ciśnienie tętnicze krwi, a mianowicie pracy mechanicznej serca, obwodowego oporu naczyniowego i objętości krążącej krwi.

Wstrząs hipowolemiczny (oligowolemiczny) jest następstwem zmniejszenia objętości krwi krążącej. Klasyfikacja etiologiczna tego typu wstrząsu obejmuje:

1. wstrząs krwotoczny – spowodowany utratą krwi w pełnym składzie, np. w wyniku krwawienia zewnętrznego lub wewnętrznego,
2. wstrząs spowodowany utratą osocza (w następstwie oparzeń, przenikania osocza do zmiążdżonych tkanek),
3. wstrząs wywołany utratą wody i elektrolitów (przy nadmiernej diurezie osmotycznej w stanie kwasicy cukrzycowej ketonowej i nieketonowej hiperglikemii hiperosmolarnej, podczas biegunki, uporczywych wymiotów, w moczówce prostej, przetokach zewnętrznych przewodu pokarmowego, hipertermii, w następstwie przenikania płynów do przestrzeni transcelularnej).

Wstrząs krwotoczny jest szczególną postacią wstrząsu hipowolemicznego, w której dochodzi do utraty w krótkim czasie znacznej objętości krwi krążącej, tak iż mechanizmy kompensacyjne układu krążenia nie są w stanie doprowadzić do normalizacji homeostazy ciśnieniowej. Oprócz czynników endogennych,

tj. chorób, w przebiegu których dochodzi do znacznej utraty krwi w krótkim czasie, na częstość występowania wstrząsu krwotocznego wpływ mają czynniki zewnętrzne, wywołujące uszkodzenie dużych naczyń. Pod względem częstości hospitalizacji chorych we wstrząsie, hipowolemia jest drugą, po wstrząsie kardiogennym, wyjściową przyczyną wstrząsu [1]. O randze zagadnienia może także świadczyć fakt, że na podstawie danych zachodnioeuropejskich – wstrząs krwotoczny występuje aż u ponad 44% osób, które ponoszą śmierć w wyniku urazów odniesionych w wypadkach komunikacyjnych [2].

Jeszcze większa częstość występowania wstrząsu krwotocznego dotyczy urazów związanych z prowadzonymi działaniami wojennymi, a dane takie pochodzą nie tylko z okresu I i II wojny światowej, ale także z drugiej połowy XX wieku i początku XXI wieku [3–5]. Analiza przyczyn zgonów żołnierzy amerykańskich podczas wojny w Wietnamie (1964–73) wskazuje, że u ponad 50% ofiar przyczyną śmierci był wstrząs krwotoczny [6]. Podobne wyniki uzyskano, oceniając przyczyny zgonów mieszkańców Bośni i Hercegowiny rannych w wojnie bałkańskiej (1993–96) [7]. Równie dużą częstość występowania wstrząsu krwotocznego stwierdzono na podstawie analizy przyczyn hospitalizacji ofiar wojennych podczas walk w Kosowie [8].

W toczonej już w XXI wieku walkach w Afganistanie i Iraku, pomimo stałego udoskonalania sprzętu mającego zabezpieczać żołnierzy przed powstawaniem urazów zagrażających życiu, wciąż stwierdzana jest wysoka częstość występowania wstrząsu krwotocznego, a wyniki jego leczenia, pomimo wprowadzania nowych metod terapeutycznych, nie są zadowalające [9]. Częste występowanie wstrząsu krwotocznego na terenach objętych działaniami wojennymi wiąże się z koniecznością stosowania przetoczeń krwi, co może nieść ze sobą ryzyko przenoszenia zakażeń wirusowych [10]. Z tego względu stale prowadzone są badania nad nowymi schematami postępowania w leczeniu wstrząsu krwotocznego [11],

a także nad nowymi preparatami krwiozastępczymi [12].

Badania nad mechanizmami regulacyjnymi układu krążenia w stanie wstrząsu krwotocznego z oczywistych przyczyn etycznych mogą być obecnie prowadzone wyłącznie z wykorzystaniem zwierzęcych modeli doświadczalnych. Doświadczenia tego rodzaju u ludzi nie są możliwe do przeprowadzenia z powodów etycznych, natomiast stosowanie hodowli tkankowych jest bezużyteczne ze względu na niemożliwość odwzorowania warunków panujących *in vivo*.

Celem obecnej pracy jest krytyczna analiza stosowanych w badaniach modeli doświadczalnych wstrząsu krwotocznego, ze szczególnym uwzględnieniem ich przydatności w różnych rodzajach badań.

MODELE DOŚWIADCZALNE WSTRZĄSU KRWOTOCZNEGO

W literaturze światowej dostępne są jedynie pojedyncze publikacje, pochodzące z lat 40. i 50. XX wieku dotyczące wstrząsu krwotocznego, które przedstawiają wyniki badań przeprowadzonych u ludzi. Do prac tych zaliczana jest pionierska i unikalna publikacja Barcrofta i wsp., której autorzy indukowali wstrząs krwotoczny u ochotników-żołnierzy Armii USA podczas II wojny światowej [13]. W badaniach tych, dzięki zastosowaniu nowatorskiej wówczas metody Ficka do pomiaru pojemności minutowej serca, wykazano po raz pierwszy u ludzi istnienie dwu faz regulacji układu krążenia we wstrząsie krwotocznym. W fazie pierwszej dochodzi w następstwie odbarczenia baroreceptorów tętniczych do odruchowego wzrostu aktywności układu współczulnego (ang. *sympathoexcitatory phase*); ciśnienie

tętnicze utrzymywane jest na niezmiennym poziomie bądź ulega niewielkiemu obniżeniu [13]. Dzieje się tak na skutek wzrostu częstości rytmu i siły skurczów serca, a także zwiększenia obwodowego oporu naczyniowego. W drugiej fazie regulacji, po paradoksalnym pobudzeniu mechanoreceptorów lewej komory serca, dochodzi do odruchowego hamowania aktywności w układzie współczulnym i do pobudzenia układu przywspółczulnego (ang. *sympathoinhibitory phase*). Reakcja ta nosi nazwę odruchu Bezolda i Jarischa i cechuje się bradykardią, spadkiem obwodowego oporu naczyniowego i głęboką hipotensją [13].

Dalsze badania wykazały istnienie wyraźnych odrębności w działaniu mechanizmów regulacyjnych układu krążenia pomiędzy człowiekiem a innymi gatunkami zwierząt. Interesującym jest natomiast stosunkowo wysokie podobieństwo patomechanizmów hipowolemii u człowieka i szczura [14]. U zwierząt tych w stanie czuwania występują typowe, wyraźnie zaznaczone, dwie fazy regulacji układu krążenia w odpowiedzi na narastającą hipowolemię [14]. Z kolei po zastosowaniu znieczulenia ogólnego faza pierwsza, tj. okres pobudzenia układu współczulnego z tachykardią i niewielkim spadkiem ciśnienia tętniczego krwi – trwa stosunkowo krótko, natomiast faza hamowania aktywności układu współczulnego, z głęboką bradykardią i hipotensją – utrzymuje się długotrwale [1, 14–15].

W dostępnej literaturze opisanych jest wiele modeli doświadczalnych wstrząsu krwotocznego. Można je podzielić – pod względem możliwości ingerencji w mechanizmy regulacyjne – na modele wstrząsu kontrolowanego i niekontrolowanego, natomiast ze względu na nasilenie zmian hemodynamicznych – na modele wstrząsu odwracalnego i nieodwracalnego.

Tab. I. Modele doświadczalne kontrolowanego wstrząsu krwotocznego

Tab. I. Experimental models of controlled haemorrhagic shock

Model doświadczalny	Gatunek zwierzęcia	Piśmiennictwo
Krwotok z tętnicy szyjnej	Szczur	[16]
Upust krwi z żyły szyjnej	Szczur	[17]
Kontrolowany upust krwi z tętnicy udowej	Mysz	[18]
Krwotok z tętnicy brzeżnej ucha	Królik	[19]

Do modeli wstrząsu kontrolowanego (tabela I) należą protokoły oparte np. na zasadzie obniżania ciśnienia tętniczego do określonej stałej wyjściowej wartości krytycznej [16–17, 20], polegające na utracie wcześniej wyliczonej na podstawie masy ciała objętości krwi w określonym czasie [21], bądź osiągnięciu określonej wartości prężności tlenu w krwi tętniczej [22]. Istnieją również modele mieszane – ze zmiennym wyjściowym ciśnieniem tętniczym i czasem trwania hipotensji [23]. Modele kontrolowanego wstrząsu krwotocznego przydatne są zwłaszcza do badania nieznanymi mechanizmami homeostatycznymi zaangażowanymi w regulację układu krążenia oraz do oceny skuteczności nowatorskich metod leczniczych. Modele te gwarantują stałość wyjściowych wartości mierzonych parametrów, np. średniego ciśnienia tętniczego krwi, częstości skurczów serca, ciśnienia tętna, pojemności minutowej serca, obwodowych przepływów i oporów naczyniowych czy częstości oddechów. W przeciwieństwie do modeli wstrząsu niekontrolowanego w mniejszym stopniu odzwierciedlają one jednak warunki panujące *in vivo*, gdy zwykle dochodzi do jednoczesowych zmian różnych parametrów układu krążenia. Do modeli wstrząsu niekontrolowanego (tabela II) należą protokoły, w których indukowany jest niekontrolowany krwotok, często

z towarzyszącym znacznym uszkodzeniem tkanek. Modele te w większym stopniu naśladują warunki rzeczywiste, w których występuje wstrząs u ludzi, bowiem rzadko kiedy mamy do czynienia z „izolowanym” wstrząsem krwotocznym. Biorąc pod uwagę warunki, w jakich najczęściej występuje hipowolemia krwotoczna u ludzi, trzeba pamiętać, że utracie krwi często towarzyszą urazy wielonarządowe, rozległe uszkodzenia naczyń krwionośnych, złamania kości czy współistniejące choroby przewlekłe [5, 11]. Modele niekontrolowanego wstrząsu krwotocznego przydatne są zwłaszcza do oceny przeżycia w stanie hipowolemii w różnych warunkach środowiska zewnętrznego, np. w obniżonej bądź w podwyższonej temperaturze otoczenia [24], bądź też w przypadku współistnienia chorób mogących mieć wpływ na przebieg resuscytacji [5, 11]. Są one również użyteczne do oceny skuteczności nowych metod terapeutycznych związanych np. z wypełnianiem łożyska naczyniowego płynami krwiozastępczymi. Należy jednak podkreślić, że ze względu na zakres indukowanych uszkodzeń narządów wewnętrznych w najbliższej przyszłości trzeba będzie liczyć się ze znacznym ograniczeniem stosowania tego typu modeli przez komisje etycznych opiniujących i wyrażających zgodę na przeprowadzanie doświadczeń na zwierzętach.

Tab. II. Modele doświadczalne niekontrolowanego wstrząsu krwotocznego.

Tab. II. Experimental models of uncontrolled haemorrhagic shock.

Model doświadczalny	Gatunek zwierzęcia	Piśmiennictwo
Uszkodzenie ściany aorty	Świnia	[25]
Przecięcie naczyń udowych	Świnia	[26]
Mechaniczne uszkodzenie wątroby	Szczur	[27]
Uraz wielu naczyń (biodrowych, śledzionowych, krezkowych)	Świnia	[28]
Uszkodzenie gałęzi tętnicy macicznej biegnącej w krezce macicy (mesometrium)	Królik	[29]
Uszkodzenie śledziony i tętnicy śledzionowej	Szczur	[30]
Przecięcie jelita grubego, śledziony i wątroby	Świnia	[31]
Amputacja ogona	Szczur	[32]
Wstrząs na skutek urazów wielonarządowych (złamanie kości udowej)	Mysz	[33]

Druga klasyfikacja modeli wstrząsu krwotocznego uwzględnia stopień wyjściowych zaburzeń hemodynamicznych spowodowanych utratą krwi. W modelach wstrząsu odwracalnego pobudzenie endogennych mechanizmów regulacyjnych zapewnia możliwość przetrwania organizmu, nawet pomimo istniejącej hipowolemii. W modelach wstrząsu nieodwracalnego utrata krwi jest tak znaczna, a towarzyszące zaburzenia hemodynamiczne i biochemiczne tak głębokie, że nawet maksymalna mobilizacja mechanizmów kompensacyjnych nie jest w stanie zapewnić utrzymania odpowiedniej wartości ciśnienia tętniczego krwi, która umożliwiałyby przeżycie [1, 15, 34].

CHARAKTERYSTYKA MODELU WSTRZĄSU KRWOTOCZNEGO Z KONTROLOWANĄ WYJŚCIOWĄ WARTOŚCIĄ ŚREDNIEGO CIŚNIENIA TĘTNICZEGO KRWI

W badaniach doświadczalnych prowadzonych od lat przez autorów wykorzystywany jest model kontrolowanego wstrząsu krwotocznego opracowany przez prof. Salvatore Guariniego z University of Modena and Reggio Emilia (Modena, Włochy) [15]. Model ten polega na upuście krwi z żyły szyjnej bądź udowej do heparynizowanej kaniuli w czasie 20–25 min, aż do uzyskania wartości krytycznej średniego ciśnienia tętniczego krwi w przedziale od 20 do 25 mmHg [15]. Na podstawie przeprowadzonych obliczeń w modelu tym objętość traczonej krwi stanowi około 40–45% całkowitej objętości krwi, co w przeliczeniu na 100 g m.c. wynosi od 2,2 do 2,6 ml/100 g m.c. [15]. Określona jest więc stała wartość wyjściowego ciśnienia tętniczego w stanie krytycznej hipotensji, a mierzonymi parametrami są ciśnienie tętnicze, częstość skurczów serca oraz obwodowe przepływy naczyniowe [1, 15]. Na podstawie tych pomiarów możliwe jest wyliczenie obwodowych oporów naczyniowych [35].

W modelu tym dochodzi do wczesnego hamowania aktywności układu współczulnego, rozwoju hipoksemii oraz głębokiej kwasicy nieoddechowej [1, 15, 36]. Czas przeżycia zwierząt w grupie kontrolnej, tj. bez wdrożenia postępowania resuscytacyjnego, wynosi poniżej 30 minut [1, 15, 35–36]. Protokół zapewnia powtarzalność uzyskiwanych wyników oraz możliwość badania mechanizmów regulacyjnych układu krążenia w fazie silnego hamowania aktywności układu współczulnego [1, 15, 35–36].

Spadkowi średniego ciśnienia tętniczego krwi z wyjściowej wartości 75–85 mmHg do 20–25 mmHg towarzyszy odruchowe zmniejszenie częstości rytmu serca z 300–350 skurczów/min przed krwotokiem do 180–250 skurczów/min po zakończeniu kontrolowanego krwawienia [35–36]. Obserwowana nasilona bradykardia wynika z paradoksalnego pobudzenia mechanoreceptorów lewej komory serca (odruch Bezolda i Jarischa), będącego konsekwencją zmniejszonego powrotu żylnego krwi i wypuklenia się ściany lewej komory do jej światła [1, 15]. Podobny efekt stwierdzono również w historycznych badaniach u ludzi [13].

Stabilizacja średniego ciśnienia tętniczego krwi na poziomie 20–25 mmHg po zakończeniu okresu krwawienia związana jest z gwałtownym spadkiem wskaźnika sercowego (CI) oraz wzrostem wskaźnika całkowitego obwodowego oporu naczyniowego (TPRI) [37]. Towarzyszy temu spadek obwodowych przepływów naczyniowych o 80–90% w porównaniu do wartości wyjściowych [36–40]. Prowadzi to do zmniejszenia przepływu tkankowego, co przyczynia się do rozwoju hipoksji i kwasicy nieoddechowej.

Druga faza regulacji układu krążenia w hipowolemii charakteryzuje się pobudzeniem humoralnych mechanizmów kompensacyjnych, których celem jest przywrócenie homeostazy krążeniowej. Dochodzi wówczas, jak to stwierdzono również w badaniach z wykorzystaniem omawianego modelu doświadczalnego, do zwiększenia stężenia adrenaliny [35], noradrenaliny [35], wazopresyny (AVP) [38], angiotensyny II [39] oraz peptydów pochodnych proopiomelanokortyny (POMC) – adrenokortykotropiny (ACTH) i hormonu α -melanokortykotropowego (α -MSH) w osoczu krwi [40]. Zmierzone wartości wymienionych hormonów zestawiono w Tabeli III.

Brak istotnych różnic w stężeniach noradrenaliny w osoczu przed krwotokiem i 25 minut po zakończeniu krwawienia, przy jednoczesnym zwiększeniu stężenia adrenaliny [35], wskazuje na hamowanie aktywności w całym układzie współczulnym, z wyjątkiem włókien unerwiających rdzeń nadnerczy [14]. Stwierdzany wzrost aktywności humoralnych mechanizmów regulacji krążenia we wstrząsie powoduje zwiększenie obwodowego oporu naczyniowego, jednak ze względu na istniejącą krytyczną hipowolemię nie zabezpiecza on przed gwałtownym spadkiem ciśnienia tętni-

czego krwi i zmniejszeniem wskaźnika przeży-
cia zwierząt [1, 15].

go, a także czynników współistniejących, jakie
mogą wpływać na przebieg wstrząsu.

Tab. III. Charakterystyka biochemiczna modelu nieodwracalnego wstrząsu krwotocznego z kontrolowaną wartością ciśnienia tętniczego krwi [1].
Tab. III. Biochemical characteristic of irreversible model of pressure-controlled haemorrhagic shock [1].

Hormon	Stężenie w osoczu krwi przed krwotokiem	Stężenie w osoczu krwi 5 min po zakończeniu krwawienia	Piśmiennictwo
Adrenalina (pg/ml)	119,5 ± 46,5	669,5 ± 126,8	[35]
Noradrenalina (pg/ml)	96,3 ± 28,7	172,3 ± 53,9	[35]
Wazopresyna (pg/ml)	33,3 ± 18,3	471,3 ± 98,4	[38]
Angiotensyna II (pg/ml)	212,5 ± 45,2	889,1 ± 192,1	[39]
ACTH (pg/ml)	207,4 ± 40,2	514,3 ± 125,6	[40]
α-MSH (pg/ml)	189,3 ± 53,7	296,2 ± 52,3	[40]

Podsumowując, należy uznać, że zastosowanie modeli doświadczalnych to obecnie metoda z wyboru w badaniach wstrząsu krwotocznego. Indukowanie symulowanej hipowolemii u ludzi, chociaż możliwe do wykonania (tilt-up test), nie zapewnia jednak warunków, jakie towarzyszą wstrząsowi hipowolemicznemu. Dobór stosowanego modelu uzależniony powinien być od zakładanego celu badawcze-

W niniejszej pracy wykorzystano fragmenty rozpraw doktorskich Renaty Rybczyk pt. „Wpływ galaniny (1-15) na ośrodkową regulację układu krążenia we wstrząsie krwotocznym u szczurów” (2008) oraz Agaty Żak pt. „Wpływ neurotensyny na obwodową regulację układu krążenia we wstrząsie krwotocznym u szczurów” (2008).

PIŚMIENNICTWO

- Jochem J. Ośrodkowa regulacja krążenia we wstrząsie krwotocznym u szczura – rola układu histaminergicznego. *Ann. Acad. Med. Siles.* 2004; Suppl. 81, Śląska Akademia Medyczna, Katowice.
- Biewener A., Holch M., Muller U., Veitinger A., Erfurt C., Zwipp H. Effect of logistic and medical emergency resources on fatal outcome of severe trauma. *Unfallchirurg.* 2000; 103: 137–143.
- Alam H.B., Koustova E., Rhee P. Combat casualty care research: from bench to the battlefield. *World J. Surg.* 2005; 29(Suppl 1): S7–S11.
- Carr M.E. Jr. Monitoring of hemostasis in combat trauma patients. *Mil. Med.* 2004; 169: 11–15.
- Hardway R.M. Wound shock: a history of its study and treatment by military surgeons. *Mil. Med.* 2004; 169: 265–269.
- Pope A., French G., Longhacker D.E. Fluid resuscitation: state of the science for treating combat casualties and civilian injuries. National Academic Press, New York 1999.
- Vujovic B., Mazlagic D. Epidemiology and surgical management of abdominal war injuries in Sarajevo: State Hospital of Sarajevo experience. *Prehospital Disaster Med.* 1994; 9(Suppl 1): S29–S34.
- Grosso S.M., Keenan J.O. Whole blood transfusion for exsanguinating coagulopathy in a US field surgical hospital in post-war Kosovo. *J. Trauma* 2000; 49: 145–148.
- Spinella P.C., Perkins J.G., Grathwohl K.W. i wsp. Fresh whole blood transfusion in coalition military, foreign national, and enemy combatant patients during Operation Iraqi Freedom at a U.S. combat support hospital. *World J. Surg.* 2008; 32: 2–6.
- Borgman M.A., Spinella P.C., Perkins J.G. i wsp. The ratio of blood products transfused affects mortality in patients receiving massive transfusions at a combat support hospital. *J. Trauma* 2007; 63: 805–813.
- Fox C.J., Gillespie D.L., Cox E. i wsp. The effectiveness of damage control resuscitation strategy for vascular injury in a combat support hospital: results of a case control study. *J. Trauma* 2008; 64: S99–S106.
- Alam H.B., Rhee P. New developments in fluid resuscitation. *Surg. Clin. North Am.* 2007; 87: 55–72.
- Barcroft H., McMichael J., Edholm O.G., Sharpey-Schafer E.P. Posthaemorrhagic fainting: Study by cardiac output and forearm flow. *Lancet* 1944; 1: 489–491.
- Evans R.G., Ventura S., Dampney R.A., Ludbrook J. Neural mechanisms in the cardiovascular responses to acute central hypovolaemia. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2001; 28: 476–487.
- Guarini S., Bini S., Bazzani C. i wsp. Adrenocorticotropin normalizes the blood levels of nitric oxide in hemorrhage-shocked rats. *Eur. J. Pharmacol.* 1997; 336: 15–21.
- Pereira Y.E., Fagundes J.J., Morandini R.C. i wsp. Hemorrhagic shock influence on colonic anastomoses in rats. Evaluation of rupture by liquid distension resistance test. *Acta Cir. Bras.* 2008; 23: 237–242.
- Jochem J., Żwirska-Korczala K., Rybus-Kalinowska B., Jagodzińska J., Korzonek-Szlacheta I. Influence of SKF91488, histamine N-methyltransferase inhibitor, on the central cardiovascular regulation during controlled, stepwise hemorrhagic hypotension in rats. *Pol. J. Pharmacol.* 2002; 54: 237–244.
- Schneider C.P., Schwacha M.G., Chaudry I.H. Impact of sex and age on bone marrow immune responses in a murine model of trauma-hemorrhage. *J. Appl. Physiol.* 2007; 102: 113–121.
- Adanir T., Aksun M., Cirit M. i wsp. The renal effect of replacement fluids in controlled severe hemorrhagic shock: an experimental study. *Ulus. Travma Acil. Cerrahi. Derg.* 2009; 15: 423–432.
- Uji Y., Yamamoto H., Mori T. i wsp. Edaravone improves the survival of rats subjected to hemorrhagic shock without resuscitation. *Surg. Today* 2008; 38: 476–477.
- 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–BR87.

- 22.Bruegger D, Kemming G.I., Jacob M. i wsp. Causes of metabolic acidosis in canine hemorrhagic shock: role of unmeasured ions. *Crit. Care* 2007; 11: R130.
- 23.Douzinas E.E., Andrianakis I., Livaditi O. i wsp. The level of hypotension during hemorrhagic shock is a major determinant of the post-resuscitation systemic inflammatory response: an experimental study. *BMC Physiol.* 2008; 8: 15.
- 24.Alam H.B., Hashmi S., Finkelstein R.A. i wsp. Alterations in gene expression after induction of profound hypothermia for the treatment of lethal hemorrhage. *J. Trauma* 2010; 68: 1084–1098.
- 25.Stern S.A., Dronen S.C., Birrer P., Wang X. Effect of blood pressure on hemorrhage volume and survival in a near-fatal hemorrhage model incorporating a vascular injury. *Ann. Emerg. Med.* 1993; 22: 155–163.
- 26.Alam H.B., Uy G.B., Miller D. i wsp. Comparative analysis of hemostatic agents in a swine model of lethal groin injury. *J. Trauma* 2003; 54: 1077–1082.
- 27.Meybohm P., Cavus E., Bein B. i wsp. Cerebral metabolism assessed with microdialysis in uncontrolled hemorrhagic shock after penetrating liver trauma. *Anesth. Analg.* 2006; 103: 948–954.
- 28.Sailhamer E.A., Chen Z., Ahuja N. i wsp. Profound hypothermic cardiopulmonary bypass facilitates survival without a high complication rate in a swine model of complex vascular, splenic, and colon injuries. *J. Am. Coll. Surg.* 2007; 204: 642–653.
- 29.Sheng C, Yu Y.H., Zhao K.S., Qin W, Wang C.H. Hypotensive resuscitation combined with polydatin improve microcirculation and survival in a rabbit model of uncontrolled hemorrhagic shock in pregnancy. *J. Surg. Res.* 2009 [Epub ahead of print].
- 30.Wang Q.C., Xiao N., Diao Y.F., Tian K.L., Fan X.Q., Chen H.S. Mechanism of better result of limited resuscitation in a model of uncontrolled hemorrhagic shock. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2004; 16: 473–476.
- 31.Watters J.M., Tieu B.H., Differding J.A., Muller P.J., Schreiber M.A. A single bolus of 3% hypertonic saline with 6% dextran provides optimal initial resuscitation after uncontrolled hemorrhagic shock. *J. Trauma* 2006; 61: 75–81.
- 32.Poloujadoff M.P., Borron S.W., Amathieu R. i wsp. Improved survival after resuscitation with norepinephrine in a murine model of uncontrolled hemorrhagic shock. *Anesthesiology* 2007; 107: 591–596.
- 33.Mollen K.P., Levy R.M., Hoffman R.A. i wsp. Systemic inflammation and end organ damage following trauma involves functional TLR4 signaling in both bone marrow-derived cells and parenchymal cells. *J. Leukoc. Biol.* 2008; 83: 80–88.
- 34.Lomas-Niera J.L., Perl M., Chung C.S., Ayala A. Shock and hemorrhage: an overview of animal models. *Shock* 2005; 1: 33–39.
- 35.Jochem J. Involvement of the sympathetic nervous system in the reversal of critical haemorrhagic hypotension by endogenous central histamine in rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 2004; 369: 418–427.
- 36.Jochem J. Haematological, blood gas and acid-base effects of central histamine-induced reversal of critical haemorrhagic hypotension in rats. *J. Physiol. Pharmacol.* 2001; 52: 447–458.
- 37.Jochem J. Cardiac and regional haemodynamic effects of histamine N-methyltransferase inhibitor metoprine in haemorrhage-shocked rats. *Inflamm. Res.* 2004; 53: 316–323.
- 38.Jochem J. Involvement of arginine vasopressin in endogenous central histamine-induced reversal of critical haemorrhagic hypotension in rats. *Inflamm. Res.* 2004; 53: 269–276.
- 39.Jochem J. Involvement of the renin-angiotensin system in endogenous central histamine-induced reversal of critical haemorrhagic hypotension in rats. *J. Physiol. Pharmacol.* 2004; 55: 39–55.
- 40.Jochem J. Involvement of proopiomelanocortin-derived peptides in endogenous central histamine-induced reversal of critical haemorrhagic hypotension in rats. *J. Physiol. Pharmacol.* 2004; 55: 57–71.