

REFERATE GENERALE

SINDROMUL DE INSUFICIENȚĂ INTESTINALĂ**Generalități. Unele aspecte patofiziologice asupra integrității barierei intestinale și rolul ei în evoluția sindromului de insuficiență intestinală. Partea I**

THE INTESTINAL FAILURE SYNDROME

Generalization. Some pathophysiological aspects of the intestinal barrier integrity and this role in development of the intestinal insufficiency syndrome. Part I

Vladimir HOTINEANU¹, Gheorghe ANGHELICI², Viorel MORARU³, Oleg CRUDU³, Sergiu SAMOHVALOV⁴¹ dr. hab. în med., Profesor universitar, Om Emerit² dr. hab. în med., conferențiar cercetător³ dr. în med., conferențiar cercetător⁴ doctorand**Rezumat**

Managementul bolnavilor operați cu evoluția insuficienței intestinale postoperatorie rămâne una din cele mai actuale probleme chirurgicale, iar atitudinea terapeutică a fost și este un important subiect de discuții. În articolul dat sunt relatate concepțiile contemporane ce reflectă unele aspecte patofiziologice asupra integrității barierei intestinale și contribuția lor în evoluția sindromului de insuficiență intestinală postoperatorie.

Summary

The management of the operated patients with of the postoperative intestinal failure remains one most actual surgical problem, and therapeutical attitude rested till this time an important subject of discussions. This article examines the current concepts relating to some pathophysiological aspects of the intestinal barrier integrity and this account for the development of the postoperative intestinal insufficiency syndrome.

Sindromul insuficienței intestinale. Generalități. Evoluția gravă, clinic- nefavorabilă a bolnavului chirurgical în perioada postoperatorie precoce, de regulă, este condiționată de declanșarea insuficienței organice multiple, cu o incidență de circa 10-25% în traumatismul sever sau intervențiile chirurgicale laborioase [4], determinând o letalitate extrem de înaltă, cuprinsă în limite de 50-80 la sută cazuri [5, 17]. Conform literaturii de specialitate insuficiența poliorganică postoperatorie reprezintă „cause number one”, în structura mortalității pacienților operați. Totodată, se remarcă că sinecostul tratării unui astfel de pacient, conform autorilor occidentali [6], depășește valoarea de 150 mii \$, fapt ce îi imprimă o valoare medico-socială importantă, mai ales în condițiile Republicii Moldova.

Diversitatea factorilor implicați în survenirea acestor stări grave reflectă complexitatea și dificultatea problemei, iar mecanismele fiziopatologice ce generează și mențin insuficiența poliorganică cu complicațiile sale respective sunt un subiect permanent de studiu [1, 3]. Totuși, pe parcursul ultimilor decenii au fost obținute succese semnificative în domeniul dat în bazate pe unele observări clinice minuțioase și studii experimentale, fiind specificat rolul declanșator al perturbărilor intestinale în instituirea și progresarea insuficienței poliorganice,

ulterior în literatura de specialitate implementându-se noțiunea de *sindromul insuficienței intestinale* (SII).

În premieră, J. Meakins și J. Marshall, (1986) [7], publicând în „Archives of Surgery” un studiu remarcabil – „The gastrointestinal tract: the „motor of MOF” – au propus ipoteza evoluției insuficienței organice multiple ca rezultat al deteriorării permeabilității mucoasei intestinale cu translocarea bacteriilor și toxinelor în patul sanghvin sistemic, calificând intestinul drept „forța motrice” a insuficienței poliorganice în stări critice. Ulterior, S. Border (1987) [8], luând în vedere potențialul tractului intestinal ca rezervor pentru bacteriemie și endotoxinemie sistemică la bolnavii supuși tratamentului chirurgical, argumentează această concluzie, invocând noțiunea de „stare septică intestinală”. În același context, J. Marshall (1993) [23] caracterizează tractul gastrointestinal drept un ”abces nedrenat” în declanșarea insuficienței organice multiple.

În fine, în linii mari, implementarea în literatura de specialitate a sintagmei de sindromul insuficienței intestinale a avut drept menire de a accentua atenția chirurgilor și medicilor reanimatologi asupra rolului și importanței tractului intestinal în geneza diverselor afecțiuni chirurgicale, diferite din punct de vedere etiopatogenetic (ocluzie intestinală, pan-

creonecroză, peritonite de etiologie diversă etc.), însă drept punct de tangență servind stările de endotoxemie asociate cu perturbări intestinale funcționale. În acest context SII nu e recunoscut unanim ca fiind un sindrom cu semne clinico-paraclinice specifice, caracteristice unei nozologii în parte, ci un sindrom-complex distinctiv al perturbărilor funcțiilor tractului digestiv în cadrul diferitor patologii chirurgicale, traumatismului organelor cavității abdominale, șocului hemoragic, traumatismului termal etc.

Actualmente, SII este definit prin tulburări ale funcțiilor digestive, motorie și de barieră ale intestinului în patologia chirurgicală acută și a traumelor organelor cavității abdominale, în rezultatul cărora tractul digestiv devine sursa de bază a intoxicației endogene și cauza principală a evoluției insuficienței poliorganice. Astfel, SII reprezintă o veriga-cheie în declanșarea sepsisului abdominal – reacție inflamatorie sistemică generalizată, condiționată de distrucția organelor cavității abdominale sau translocarea bacteriilor și toxinelor din lumenul intestinal [9, 12].

În pofida progreselor realizate în domeniul chirurgiei (implementarea metodelor miniinvaze și înalt tehnologice), suportului anesteziologic și terapiei intensive evoluția insuficienței intestinale în perioada postoperatorie precoce impune chirurgului practician probleme greu de soluționat, rezolvarea cărora ameliorează substanțial rezultatele tratamentului medico-chirurgical [4, 11, 13].

Aceste dificultăți sunt determinate *per primo* – de complexitatea factorilor contribuabili dezvoltării insuficienței intestinale, *per secundo* – de particularitățile clinico-evolutive, ce pot decurge “sub masca” complicațiilor sau în cadrul diferitor afecțiuni chirurgicale atât pre- cât și postoperator (ocluzie intestinală, pancreatită, sindrom de compartiment abdominal, peritonită, tromboză mezenterială cu infarct intestinal etc.) și, *in tercio* – prin absența unor metode universale de diagnosticare a insuficienței intestinale. Mai mult decât atât: adesea agravarea stării generale a bolnavului operat este apreciată doar din punct de vedere a evoluției unor complicații postoperatorii eventuale, fiind neracordată cu declanșarea SII, în acest context tratamentul medicamentos instituit postoperator fiind patognomonic incomplet sau neadecvat [14, 16].

Analiza și sistematizarea datelor literaturii de specialitate denotă faptul că în cadrul patologiilor acute ale organelor cavității abdominale tractul digestiv e unul din primele sisteme, ce se include în procesul patologic, exercitând și asumându-și inițial rolul de mecanism compensator-adaptiv [10, 11]. În contextul dat pare a fi pe deplin argumentată părerea autorilor care consideră, că în cazul unor factori nocivi exprimați decompensarea funcțiilor intestinale poate surveni și preoperator, fără exteriorizarea unor semne clinice patognomonice evidente [13, 14]. Mai mult decât atât, conform lui D. W. Wilmore (1988) [15] și R. Anup (2000) [22], odată cu rezolvarea chirurgicală benefică a afecțiunii **intestinul rămâne a fi organul central** în ceea ce privește stresul chirurgical, restabilirea și compensarea funcțiilor cărora influențează semnificativ asupra ratei complicațiilor postoperatorii și celei de supraviețuire, concluzia dată fiind confirmată și de alți autori [16].

Constatări de nesumit au drept sursă și un vast material clinic obținut în studiile efectuate în trecut, atât peste hotare cât și în cele făcute de către specialiștii noștri. Astfel, în practica chirurgicală a fost reconfirmată și modificată ca soluție efectivă

„metoda abdomenului deschis” cât și „metoda relaparotomiilor programate” în tratamentul peritonitelor, unul din obiective servind restabilirea cât mai timpurie a funcțiilor tractului intestinal prin procedee, ce la prima vedere sunt diametral opuse, dar având drept punct de tangență stimularea cât mai accelerată a viabilității funcționale intestinale (V. Hotineanu (1989) [48]; M. Schein (1991) [49]; S. Mulier (2003) [50]). Acest rol al tractului digestiv este determinat de polimorfismul funcțional al intestinului, ce în ansamblu asigură un echilibru homeostatic constant, cât și funcția de „delimitare” sau de barieră la nivel organism-agent microbiologic, extrem de importantă, ținând cont de faptul, că microbiota tractului gastro-intestinal conține de la 500 până la 1000 de specii microbiene distinctiv [20]. Totodată, intestinul posedă un sistem imunologic puternic dezvoltat, ce îi permite un răspuns imunic expresiv agentului microbial patogen sau către produsele sale metabolice [18, 19].

Integritatea barierei intestinale, unele mecanisme ce induc creșterea permeabilității ei la bolnavul cu sindrom de insuficiență intestinală. La ora actuală în evoluția SII sunt specificați diverși factori, un rol semnificativ din punct de vedere etiopatogenetic atribuindu-se integrității barierei intestinale, ce reprezintă un mecanism efectiv de limitare a contaminării sistemice de către microbii intestinali intraluminali sau metabolii lor [1, 2].

Funcția defensivă este asigurată de continuitatea epiteliului intestinal, sistemul imun intestinal, distribuția fiziologică a agenților bacterieni pe traiectul tractului intestinal (echilibrul ecologic al microflorei intestinale), cât și de obstacolul intraluminal muco-chimic produs, iar modificările unui din aceste mecanisme poate contribui esențial spre disfuncția barierei intestinale integre [4, 19, 20].

Este cunoscut faptul că permeabilitatea intestinală – reflecție fiziologică a funcției de baraj – este determinată de structura normală a epiteliului mucoasei, ce previne pătrunderea transepitelială a particulelor din lumenul intestinal, iar păstrarea joncțiunilor intracelulare prezervează migrațiune prin canalele paracelulare [21]. În același timp, mucoasei intestinale îi sunt caracteristice procese active de regenerare și metabolism (stimulate de peptidele gastrointestinale, entroglicagona, tiroxina, acizii lipidici, hormonul de creștere, imunoglobulina A biliară, etc.), fapt, ce determină o sensibilitate expresivă a ei către hipoxie și diminuarea nutriției hemo-humorale. Micșorarea afluxului nominal de substanțe nutritive către epiteliul intestinal și în special al oxigenului induce o diminuare pregnantă a activității de reproducere, proliferare și diferențiere celulară, deteriorarea metabolismului intracelular al epiteliului, și ca consenință – perturbarea funcției de permeabilitate intestinală, agravându-se concomitent funcționalitatea enterocitelor [2, 11, 19, 24].

În această ordine de idei studiile clinico-experimentale denotă că intervenția chirurgicală propriu-zisă, prin caracterul său de agresiune anestezico-chirurgicală și ca factor de stres poliorganice major „non-volens”, duce spre o hipoxie microcirculatorie și tisulară a peretelui intestinal, amplificând mecanismele de alterație a mucoasei intestinale, mai ales la nivelul enterocitelor [22, 25, 27].

Acest fapt are o importanță distinctă, luând în considerație că sensibilitatea majoră a enterocitelor către hipoxie este determinată fiziologic de gradul redus de tensiune a oxigenului la nivelul apexului enterocitar, consecință a perfuziei recursive a

oxigenului (din țesut spre patul sanghvin) și concentrația crescută a substanțelor oxidante pe suprafața criptelor. Mai mult decât atât, datele cercetărilor efectuate denotă că postoperator precoce survine un **stres oxidativ al enterocitului** cu schimbări ultrastructurale, datorate creșterii semnificative a radicalilor liberi de oxigen (R. Saadia (1990) [16]; L. Ding (2004) [1]). Acest fenomen e determinat de hiperproducerea enzimelor mitocondriale și citozolice, și în special a xantin oxidazei [28], exteriorizându-se prin augmentarea proceselor de apoptoză cu alterația funcțională și structurală a enterocitului [26].

Inițierea hipoxiei intestinale, indiferent de factorul declanșator induce, atât pre- cât și postoperator, o reacție patofiziologică compensator-adaptivă, având drept repercusiune disbalanța expresivă între substanțele endogene vasoconstrictoare (norepinefrină, endotelină-1, vasopresină, angiotenzina-II, leucotriene etc) și cele vasodilatatoare (prostaglandine E2, I2, glucagon), și mai ales o *producere exagerată de oxid nitric* (NO), ultima fiind potențiată de mediatorii inflamatori endogeni sau endotoxină (A. Salzman (1995) [29]; N. Unno (1997) [30]). Diverse studii experimentale consemnă o conexiune directă între creșterea concentrației plasmatică a NO și afectarea barierei intestinale [19, 31], concluzia dată fiind confirmată și de rezultatele cercetărilor clinice, efectuate atât la adult, cât și la copil (L. Doughy (1998) [32]; D. Potoka (2002) [33]).

La prima vedere acest fapt pare a fi paradoxal, reieșind din sensul biologic al oxidului nitric, ce reprezintă un mediator important în menținerea funcțiilor de apărare ale intestinului. A fost demonstrat și argumentat cu lux de amănunte **efectul benefic al NO în doza fiziologică** asupra integrității mucoasei intestinale, acțiunea sa favorabilă și protectoare fiind realizată prin: [1, 9, 21, 29, 34, 36]. a) menținerea unei perfuzii microcirculatorii adecvate a mucoasei cu modularea corespunzătoare a transportului și echilibrului hidro-electrolitic; b) inhibiția proceselor de aderențiere a neutrofilelor către endoteliu cu deteriorarea lui și, deci, asigurarea integrității microvascularizării intestinale; c) blocarea adheziunii plachetare și, în consecință, prevenirea constituirii microtrombilor vasculari; d) stabilizarea celulelor mastoide cu abrogarea secreției mediatorilor – histaminei și a factorului de activare plachetară și în final e) proprietățile antimicrobiene ale oxidului nitric și derivaților săi către agenții microbieni patogeni.

Prin urmare, acțiunea protectoare sau deopotrivă – nocivă a oxidului nitric asupra barierei intestinale pare a fi riguros legată de concentrația sa plasmatică. Această explicație simplistă ar fi fost valabilă, dacă nu am remarca faptul că NO nu este o proteină responsabilă de tonacitatea vasculară, inițial denumită drept factor de relaxare derivat din endoteliu („endotelium-derived relaxation factor” conform literaturii occidentale) [37, 38]. S-a constatat că oxidul nitric reprezintă o moleculă de gaz înalt reactivă, ce până în prezent fascinează cercetătorii prin multiplele sale efecte fiziologice, fiind invocată în diverse procese de reglare a tonacității vasculare arterio-venoase, neurotransmitere, imunitate antimicrobiană [35, 45].

Recent a fost demonstrat rolul oxidului nitric endogen și în perturbarea motilității intestinale subțire la persoanele sănătoase. Astfel, R. Fraser (2005) [46], studiind randomizat la 6 voluntari tranzitul intestinal duodeno-cecal cu utilizarea duodenomanometriei și administrarea intravenoasă a serului fiziologic și respectiv a NG-monomethyl-L-argininei (blocator de producere a NO) conchide asupra rolului important al NO

endogen elevat în diminuarea amplitudei și frecvenței undelor peristaltice. Aceste rezultate au fost confirmate ulterior și în studii experimentale efectuate de Meile T (2006) [47]. Totodată, a fost demonstrat și documentat din plin faptul că în sistemele biologice oxidul nitric rezultă din reacția de transformare a L-argininei în L-citrulină, proces catalizat de Nitric Oxid Sintaza (NOS), existând diferite isoforme de enzime productive de NO cu sediu atât celular cât și subcelular, fiind specificate cele constitutive (neuronă și endotelială, respectiv nNOS și eNOS) și inductibilă (iNOS) [29, 34].

Inițial a fost distinsă forma neuronală (nNOS), având drept sursă nervii enterici ai plexului mienteric, mușchii scheletali, pancreasul, rinichii [39], ulterior fiind specificată nitric oxid sintaza endotelială cu localizare subcelulară (organele) la nivelul celulelor gastrice epiteliale și criptelor enterocitelor [40].

Aceste două izoforme ale NOS sunt calcium-dependente, se sintetizează rapid ca răspuns către perturbările tranzitului intracelular de calciu, și au drept produs un nivel redus de oxid nitric, ce cuprinde valori apreciate în picomoli, pe când forma inductibilă (iNOS) este indusă în condiții inflamatorii prin citokine și endotoxine și conduce deja la o producere exagerată de NO, apreciată în cantități micromolare [35]. Odată formată, iNOS e calcium independentă și, izolată de macrofagi, poate fi virtual exprimată în oricare țesut, fiind menținută în stare activă de proteina intracelulară calmodulină (H. Cho (1992) [41]). Ca reacție către substratul proinflamator forma inductibilă e sintetizată repetat, *de novo*, determinând o hiperproducere de NO și conduce progresiv spre creșterea concentrației sale.

Actualmente sunt identificate diferite ținte moleculare ale oxidului nitric, menționându-se o conexiune între cantitatea produsă de NO și mediul biologic – *in vitro* sau *in vivo*. Totuși, cea mai relevantă reacție biologică a oxidului nitric „*in vivo*” reprezintă constituirea unor metaboliți oxidativi tisulari lezionali, și în special al peroxynitritei (ONOO⁻) – produs rezultat în urma reacției NO cu superoxidaza. În numeroase studii patofiziologice este confirmat faptul că peroxynitrita este responsabilă de efectul celular toxic și are ca mecanism de bază peroxidarea lipidică a membranei celulare, oxidarea sulfhidrilică, formarea nitratelor fenolice, nitrarea tirozinei în diferite proteine [42].

Se consemnează că acțiunea potențial-nocivă a ONOO⁻ în survenirea morții enterocitelor este determinată de inducerea disfuncției mitochondriale prin suprimarea respirației celulare și deprivare bioenergetică, în final rezultând reducerea sau inhibiția proceselor de proliferare și diferențiere a enterocitelor, asociată concomitent cu o creștere a fenomenelor de apoptoză [44].

Ca dovadă convingătoare, este demonstrat efectul deteriorant al producerii exagerate de oxid nitric asupra mucoasei și barierei intestinale și în diverse patologii inflamatorii ale tractului intestinal (colita nespecifică ulceroasă, enterocolita necrotizantă la copii etc.) [43].

Astfel, analiza datelor literaturii de specialitate sugerează, că în patogenia sindromului insuficienței intestinale un rol important îi revine perturbărilor sau mai bine-zis disfuncției homeostatice între formele de enzime producătoare de oxid nitric, cu prevalarea iNOS pe fondal de declanșare și evoluție a patologiei chirurgicale abdominale. Totodată sistematizarea datelor prezentate de diverși autori indică o importanța majoră a creșterii permeabilității intestinale la bolnavul chirurgical, în

acest sens fiind necesară specificarea factorilor predisponibili acestui fenomen, cât și elaborarea unor măsuri de profilaxie. În acest sens continuarea cercetărilor în domeniul dat pot per-

mite elucidarea unor aspecte patofiziologice ale SII la bolnavul operat, în final având drept scop ameliorarea rezultatelor tratamentului medico-chirurgical.

Bibliografie

- DING L, LI J. Intestinal failure: pathophysiological elements and clinical diseases. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 930-933
- BAUMGART D, DIGNASS A. Intestinal barrier function. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2002; 5: 685-694
- NIEUWENHUIJZEN G, DEITCH E, GORIS R. Infection, the gut and the development of the multiple organ dysfunction syndrome. *Eur J Surg*. 1996; 162(4): 259-273
- GROTZM, REGEL G, BASTIAN L et al. The intestine as the central organ in the development of multiple organ failure after severe trauma- pathophysiology and therapeutic approaches. *Zentralbl Chir*. 1998; 123(3): 205-217
- FRY D. Multiple organ dysfunction syndrome: past, present and future. *Surg Infect (Larchmt)*. 2000; 1(3): 155-161
- DEITCH E. Multiple Organ Failure. *Ann Surg.* 1992; 216(2): 117-134
- MEAKINS J, MARSSHAL J. The gastrointestinal tract: the „motor” of MOF. *Arch Surg*. 1986; 121: 197-201
- BORDER J, HASSET J, LaDUCA M. Gut origin septic states in blunt multiple trauma in the ICU. *Ann Surg*. 1987; 206: 427-448
- SWANK GM, DEITCH EA. Role of the gut in multiple organ failure: bacterial translocation and permeability changes. *World J Surg*. 1996; 20(4): 411-417
- ЯКОВЛЕВ МЮ. Кишечный эндотоксин – SIRS – полиорганная недостаточность. Тр. II съезда Российского общества патологоанатомов. 2006; Т.1; с.437
- ПЕТУХОВ В, СОН Д, МИРОНОВ А. Эндотоксическая агрессия и дисфункция эндотелия при синдроме кишечной недостаточности в экстренной хирургии органов брюшной полости: причинно-следственные взаимосвязи. *Анналы хирургии*. 2006; N5, с.27-33
- GATT M, REDLY BS, MACFIE J. Bacterial translocation in the critically ill - evidence and methods of prevention (review). *Alim Pharm & Therap*. 2007; 25(7): 741-757
- ПОПОВА ТС, ТАМАЗАШВИЛИ ТШ, ШЕСТОПАЛОВ АЕ. Синдром кишечной недостаточности в хирургии. М.: Медицина. 1991; с.24-44
- САВЕЛЬЕВ ВС, ПЕТУХОВ ВА, КАРАЛКИН АВ, СОН ДА и соавт. Синдром кишечной недостаточности в ургентной абдоминальной хирургии: новые методические подходы к лечению. *Трудный пациент*. 2005; N4, с.25-31
- WILMORE D, SMITH R, O DWYER S et al. The gut: a central organ after surgical stress. *Surg.* 1988, 104: 917-923
- SAADIA R, SHEIN M, McC FARLONE C, BOFFORD KD. Gut barrier and surgeon. *Br J Surg*. 1990; 77(5): 487-492
- HOTINEANU V, BALICA I, BOGDAN V. Sepsisul in pancreatita acută severă. *Chirurgia*. 2006; 101(3): p.249-258
- FORCHIELLI ML, WALKER WA. The role of gut associated lymphoid tissues and mucosal defence. *Br J Nutr*. 2005; 93 (Suppl 1): S41-48
- SCHNEEMAN BO. Gastrointestinal physiology and functions. *Br J Nutr*. 2002; 88 (Suppl 2): S159-163
- ACHESON DW, LUCCIONI S. Microbial-gut interactions in health and disease. Mucosal immune responses. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004; 18(2): 387-404
- BJARNASON I. Intestinal permeability barriers. In: Peters TJ ed. *The cell biology of inflammation in the gastrointestinal tract*. Hull: Copners Publication. 1990; p.127-142
- ANUP R, BALASUBRAMANIAN KA. Surgical stress and the gastrointestinal tract. *J Surg Res*. 2000; 92: 291-300
- MARSHALL JC, CHRISTO NV, MEAKINS JL. The gastrointestinal tract: the “undrained abscess” of multiple-organ failure. *Ann Surg*. 1993; 218(4): p.213-220
- MEDDINGS J. The significance of the gut barrier in disease. *Gut*. 2008; 57(4): 463-467
- SIMMY A, ANUP R, PRABHU R et al. Effect of surgical manipulation of the rat intestine on enterocyte populations. *Surgery*. 2001; 130(3): 479-488
- MADESH M, ANUP R, BENARD O. Apoptosis in the monkey small intestinal epithelium: structural and functional alterations in the mitochondria. *Free Radic Biol*. 1999; 26(7-8): 836-843
- KANWAR S, WINDSOR A, WELSH F, BARCLAY GR et al. Lack of Correlation Between Failure of Gut Barrier Function and Septic Complications After Major Upper Gastrointestinal Surgery. *Ann Surg*. 2000; 231(1): 88-95
- ANUP R, SUSAMA P, BALASUBRAMANIAN KA. Role of xanthine oxidase in small bowel mucosal dysfunction after surgical stress. *Br J Surg*. 2000; 87: 1094-1101
- SALZMANN AL. Nitric oxide in the gut. *New Horizons*. 1995; 5(3): 352-364
- UNNO N, MENCONI MJ, SMITH M et al. Hyperpermeability of intestinal monolayers is induced by NO: effect of low extracellular pH. *Am J Physiol*. 1997; 272(2): G923-934
- XU DZ, LU Q, DEITCH E. Nitric oxide directly impairs intestinal barrier function. *Shock*. 2002; 17(2): 139-145
- DOUGHTY L, CARCILLO J, KAPLAN S et al. Plasma nitrite and nitrate concentrations and multiple organ failure in pediatric sepsis. *Crit Care Med*. 1998; 26(4): 157-162
- POTOKA DA, NADLER EP, UPPERMAN JS, FORD HR. Role of nitric oxide and peroxynitrite in gut barrier failure. *World J Surg*. 2002; 26(7): 806-811
- SUZUKI Y, DEITCH EA, MISHIMA S et al.. Inducible nitric oxide synthase gene knockout mice have increased resistance to gut injury and bacterial translocation after intestinal ischemia-reperfusion injury. *Crit Care Med*. 2000; 28(11): 3692-3696
- NATHAN C, XIE Q. Nitric oxide synthases: roles, tolls, and controls. *Cell*. 1994; 78: 915
- DEGROOTE MA, FANG FC. NO inhibitions: antimicrobial properties of nitric oxide. *Clin Infect .Dis*. 1995; 21 (suppl.2): S162
- PALMER RF, FERRIGE AG, MONCADA S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327(3): 524-529
- IGNARRO LJ, BUGA GM, WOODS KS et al. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1987; 84(2): 9265-9271
- NAKANE M, SCHMIDT HH, POLLOCK JS et al. Cloned human brain nitric oxide synthase is highly expressed in skeletal muscle. *FEBS Lett.* 1993; 90(5): 175-179
- MICHEL T, LI GK, BUSCONI L. Phosphorylation and subcellular translocation of endothelial nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993; 90(2): 6252-6266
- CHO HJ, XIE QW, CALACAY J et al. Calmodulin is a subunit of nitric oxide synthase from macrophages. *J Exp Med*. 1992; 176(8): 599-603
- RADI R, BECK MAN JS, BUSH KM et al. Peroxynitrite-induced membrane lipid peroxidation; the cytotoxic potential of superoxide and nitric oxide. *Arch Biochem Biophys*. 1991; 288(4): 481-485
- FORD H, WATKINS S, REBLOCK K et al. The role of inflammatory cytokines and nitric oxide in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg*. 1997; 32(2): 275-279
- GREEN DR, REED JC. Mitochondria and apoptosis. *Science*. 1998; 281(2): 1309-1313
- WILEY JW. The many faces of nitric oxide: Cytotoxic, cytoprotective or both (review). *Neurogastroenterology and Motility*. 2007; 19(7): 541-544
- FRASER R, VOZZO R, DI MATTEO AC et al. Endogenous nitric oxide modulates small intestinal nutrient transit and activity in healthy adult humans. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2005; 40(11): 1290-1295
- MEILE T, GLATZLE J, HABERMANN FM, et al. Nitric oxide synthase inhibition results in immediate postoperative recovery of gastric, small intestinal and colonic motility in awake rats. *International Journal of Colorectal Disease*. 2006; 21(2): 121-129
- ХОТИНЯНУ ВФ. Открытый метод лечения послеоперационного перитонита. Автореф. дисс. докт. мед. наук, Москва, 1989, 46с.
- SCHEIN M. Planned reoperations and open management in critical intra-abdominal infections: prospective experience in 52 cases. *World J Surg*. 1991; 15(6): 537-545
- MULIER S, PENNINGCKX F, VERWAEST C et al. Factors affecting mortality in generalized postoperative peritonitis: multivariate analysis in 96 patients. *World J Surg*. 2003; 27(4): 379-384.