

## REFERATE GENERALE

**SINDROMUL DE INSUFICIENȚĂ INTESTINALĂ**  
**Semnificația etiopatogenetică a răspunsului imun și translocării**  
**endotoxinei în conexiune cu evoluția sindromului insuficienței**  
**intestinale. Partea II**

## THE INTESTINAL FAILURE SYNDROME

## Ethiopathogenical significance of immunological response and translocation of endotoxin in relation to the development of intestinal insufficiency syndrome. Part II

Vladimir HOTINEANU<sup>1</sup>, Gheorghe ANGHELICI<sup>2</sup>, Viorel MORARU<sup>3</sup>, Oleg CRUDU<sup>3</sup>, Sergiu SAMOHVALOV<sup>4</sup><sup>1</sup> – dr.hab. în med., Profesor universitar, Om Emerit<sup>2</sup> – dr.hab. în med., conferențiar cercetător<sup>3</sup> – dr. în med., conferențiar cercetător<sup>4</sup> – doctorand**Rezumat**

Aspectele patofiziologice ale sindromului de insuficiență intestinală rămân un subiect al intenselor cercetări. Există multiple ipoteze ce explică evoluția acestui sindrom ca consecință a diverșilor factori etiologici. Pe parcursul ultimilor ani, se consemnă o atenție considerabilă focusată asupra răspunsului imunologic și translocării endotoxinei în contextul evoluției sindromului de insuficiență intestinală. Revista literaturii reflectă concepțiile contemporane vis-a-vis de rolul intestinului ca organ cytokin- productiv, cât și perturbările barierei intestinale rezultate în urma translocării endotoxinei.

**Summary**

The pathophysiology aspects of intestinal insufficiency syndrome remains the subject of intense investigation. Several hypotheses exist to explain the development of this syndrome that consequence from diverse etiological factors. In recent years, considerable attention has focused on the immunological response and translocation of endotoxin in relation to the development of intestinal insufficiency syndrome. This review related the contemporary concepts concerning the role of gut's becoming cytokine-generating organ and the disorders of the intestinal barrier following translocation of endotoxin.

**Semnificația etiopatogenetică a răspunsului imun.** Mecanismele patofiziologice ce contribuie la deteriorarea integrității barierei intestinale sunt complexe, fiind consemnat rolul răspunsului imunologic expresiv către agentul proinflamator [1]. Astfel, se evidențiază rolul propriu-zis al intestinului ca organ ce generează producerea citokinelor la nivelul nodurilor limfatici mezenterici și al plăcilor Peyers, tractul intestinal fiind considerat ca „cytokine-generating organ”, iar citokinele secrete de macrofagii activați având un rol pivotal în menținerea și progresarea proceselor imunoinflamatorii [2, 3, 4].

Totuși, este necesar de a sublinia faptul că în condiții fiziologice citokinele și macrofagii dețin un rol esențial în asigurarea unei activități antimicrobiene normale, modularea răspunsului metabolic cu crearea condițiilor optime în cazul leziunilor, vindecarea și cicatrizarea plăgilor, rolul principal fiind menținerea homeostaziei imunologice [5, 6]. Acest fapt

se confirmă și în studiile experimentale recente, ce denotă o acțiune benefică, de protecție a citokinelor în dozaj fiziologic asupra mucoasei intestinale, constatându-se diminuarea proceselor de apoptoză a enterocitelor și ameliorarea funcției de baraj la animalele supuse unor leziuni intestinale realizate prin rezecție sau administrarea remediilor histotoxice [7].

Citokinele reprezintă mediatori proteici cu masă moleculară joasă, sintetizați de celulele macrofage și T -limfocite activate în prezența bacteriilor, dar și de celulele endoteliale, fibroblaști și neutrofile, iar activitatea biologică a citokinelor se realizează la nivelul receptorilor membranari atât local, cât și la distanță, astfel în procesul patologic fiind implicat nu numai tractul intestinal, ci și alte organe [8, 9, 10].

Un semn distinctiv comun pentru citokine constituie amplificarea proceselor de adeziune și agregare a trombocitelor, efectele hipercatabolice, hiperdinamice și nu în ultimul rând

caracterul pleiotropic sau capacitatea de a regla răspunsul celular prin control transcripțional modulată. Ca exemplu, în dependență de tipul și ținta celulară, cât și de ambianța în care acționează, eliberarea citokinei reprezintă propriu-zis un semnal negativ sau pozitiv, ce poate media local eliminarea sau inhibiția altor citokine sau factori hemotaxici activi.

E știut faptul că la ora actuală nu sunt elucidate toate tipurile și mecanismele de acțiune ale citokinelor, literatura de specialitate [5, 8, 11, 17, 22, 24] indicând asupra anumitor caractere comune ale acestor mediatori biologici:

✓ orișice citokină poate cauza secreție secundară sau eliberarea citokinelor adiționale (așa numitul fenomen de „cascadă citokinică”);

✓ la nivelul aceleiași celule-țintă fiecare citokină poate modula acțiunea biologică a altor citokine secretate;

✓ statutul fiziologic (activ sau tolerant) al celulei producătoare de citokină poate influența ce citokină va fi secretată primordial;

✓ combinarea citokinelor poate fi reciproc inhibitorie, cumulativă, sinergică, iar efectele rezultate în sumă nu sunt caracteristice doar uneia din ele în parte;

✓ răspunsul celulei-țintă poate fi condiționat de succesiunea citokinelor secretate;

✓ efectele citokinelor sunt determinate de dozajul lor, în acest sens posedând o acțiune biologică diferită.

Actualmente familia citokinelor proteice include interleucine (IL), interferoane (INF), factorul de stimulare a coloniilor celulare hemapoiectice (CSF – „colony-stimulating factor”) și factorul de necroză tumorală (TNF-a – „tumoral necrosis factor”), fiind specificate în cele proinflamatorii (IL-1, IL-6, TNF-a) și antiinflamatorii (IL-4, IL-8, IL-10, IL-13).

Din punct de vedere a patofiziologiei sindromului insuficienței intestinale IL-1, TNF-a și IL-6, apar ca mesagerii primordiali în declanșarea și menținerea proceselor inflamatorii, fiind catagolați de unii autori drept orchestranții principali ai „răspunsului imunologic în cascadă” către agentul microbial patologic sau metabolitii săi cu evoluția ulterioară a așa-numitei „furtună de citokine” [8, 11, 12], ce poate surveni atât preoperator (sepsis fulminant cu insuficiență organică multiplă), cât și în perioada postoperatorie precoce.

Pe de altă parte, s-a demonstrat că în stadiile avansate ale procesului patologic inflamator, survine o redirecționare de producere a citokinelor în favoarea celor cu rol antiinflamator, cum ar fi IL-10 și IL-13. În acest context s-a emis ipoteza că răspunsul antiinflamator poate fi responsabil pentru așa-zisa stare de lipsă de răspuns sau „dezactivare” a celulelor imunocompetente, fiind invocată noțiunea de imunoparalizie sau imunosupresie, observată la pacienții chirurgicali cu complicații septice [13, 16].

Un argument ce susține această ipoteză constituie următoarea observație experimentală: monocitele izolate de la bolnavii aflați în stare septică nu mai răspund la activarea *ex-vivo* cu lipopolizaharidă, consemnându-se un grad redus de secreție a citokinelor (și în special a TNF-a și IL-1) [14,15]. Bineînțeles, modelul experimental nu poate fi extrapolat în întregime la ființele umane, ținând cont de faptul că animalele experimentale (șobolanii) posedă o rezistență și toleranță mult mai mare la agentul patogen, cât și o capacitate de reacție imunică mult mai redusă.

Totodată se constată că unul din factorii contribuabili

supraproducerii citokinelor sub aspect patofiziologic e reprezentat de *ischemie*, atât la nivel macro- și microcirculatoriu, cât și cel tisular, declanșarea afecțiunii chirurgicale reprezentând un imbold pentru modificarea sistemului imunitar, mai ales a secreției citokinelor proinflamatorii ca mediatori de prima linie. Astfel, M. Grotz et al. (1999) [17], în studiul experimental realizat, consemnează o conexiune directă între durata ischemiei intestinale și producerea ulterioară a TNF-a și IL-6, citokynemia fiind favorizată concomitent și de prezența endotoxemiei sistemice.

O corelație pozitivă între secreția citokinelor proinflamatorii și durata intervenției chirurgicale, realizată după indicații electivă sau de urgență, a fost remarcată și în studiile clinice efectuate de A. M. Cruickshank (1990) [18]; M. S. Jakeways (1994) [19], rezultatele obținute fiind confirmate mai târziu de către A. Kudoh (2001) [9], D. Decker (2005) [20], E. Baker (2006) [21]. În același timp autorii nominalizați nu pot evidenția o schemă concretă, bine definită, de apreciere a citokinelor din punct de vedere al priorității, fapt condiționat de pleiotropismul, interacțiunea și multiplicitatea efectelor biologice ale citokinelor, iar determinarea plasmatică *in bolus* a citokinelor la moment este considerată nespecifică.

Secreția exagerată de citokine induce intermediar și o producere de substanțe vasoactive cu caracter antagonist, în special a derivaților lipidici ai acidului arahidonic (prostaglandina PGE2-vasodilatatoare, tromboxan-vasoconstricție etc.), o producere importantă a proteinelor de fază acută, cum ar fi proteina C-reactivă, cât și activarea sistemului complementar [22].

Totodată este demonstrat faptul că nu numai mucoasa intestinală conține enzime, ci și endoteliul vascular, capabil să sintetizeze prostaglandine, producția cărora poate fi inițiată fie prin factori ce impulsionează declanșarea proceselor ischemice, tisular-toxice sau excitare neuronală, fie prin stimulanți mecanici în cadrul intervențiilor chirurgicale [23, 24]. În consecință generarea prostaglandinelor vasoactive la rândul său induce o ischemie arterială splanhnică prin „stres microcirculatoriu”, producând ulterior o creștere a permeabilității intestinale și afectarea funcției de baraj cu insuficiență intestinală funcțională.

Astfel, putem conchide că în evoluția sindromului insuficienței intestinale un rol important îi revine producerii exagerate de mediatori celulari biologic activi și în special a citokinelor proinflamatorii, secreția cărora e amplificată prin evoluția patologiei chirurgicale sau stresul anestezico-chirurgical.

Și totuși, la momentul actual, reieșind din presupunerea că în circulație trebuie să fie prezent un stimul puternic rămâne a fi nerezolvată întrebarea – ce factori și în ce măsură influențează asupra integrității bariei intestinale, care este conexiunea lor cu evoluția sindromului insuficienței intestinale?

În acest context literatura de specialitate pe lângă prezența hipoxiei indică drept un „punctum forte” fenomenul de *endotoxemie și/sau translocare bacteriană* în evoluția insuficienței intestinale [10, 25, 26, 27]. Concluzia dată este fundamentată prin următoarele observații clinico-experimentale:

1) administrarea experimentală a endotoxinei sau a TNF-a la persoanele voluntare sănătoase induce modificări metabolice similare la nivelul mucoasei intestinale;

2) prezența translocării bacteriene pe fondal de endotoxemie constituie un factor important de stimulare a sintetizării

oxidului nitric, provoacă creșterea radicalilor liberi de oxygen, acidoză tisulară metabolică cu deteriorarea ulterioară a funcției de delimitare a barierei intestinale;

3) sporirea concentrației bacteriilor intestinale, chiar și a celor nonpatologice, determină o augmentare a magnitudinii leziunilor mucoasei intestinale, cât și o hiperproducere concomitentă a citokinelor proinflamatorii;

4) prezența endotoxinemiei cu modificarea ecologiei florei microbiene intestinale (așa-numitul fenomen de colonizare a intestinului subțire) conduce ca reacție compensator-adaptivă spre hipersecreția mediatorilor proinflamatorii, majorând simultan efectele toxico-tisulare ale citokinelor eliberate;

5) în condiții noninflamatorii, administrarea experimentală a citokinelor și în special a TNF-a, IL-1, sau a IL-6 mimează prezența agentului bacteriologic patogen, având drept consecință un răspuns a celulelor-țintă și mai ales la nivelul mucoasei intestinale;

6) endotoxemia contribuie indirect la perturbarea funcției complexului mioelectric migrant al tractului digestiv, amplifică pareza și ca rezultat, ischemia peretelui intestinal cu tulburări de transmisie neuronală sau atrofia neuronilor plexului intermuscular;

7) la bolnavul supus tratamentului chirurgical translocarea bacteriană asociată cu endotoxemie (chiar și în cazul unor leziuni aparent neînsemnate din punct de vedere chirurgicală), provoacă o sensibilizare excesivă a macroorganismului, creând ulterior condiții prielnice pentru un răspuns imunoinflamator exagerat; fiind astfel un component indispensabil al „loviturii duble” citokynice („two-hit phenomenon”), ce poate deteriora nu numai funcțiile tractului intestinal, cât și a conduce spre o insuficiență poliorganică ireversibilă;

8) hipoxia peretelui intestinal, fie și de scurtă durată contribuie la activizarea „cascadei citokynice proinflamatorii”, iar ulterior sunt suficiente doze minime de endotoxină pentru intensificarea ei cu declanșarea „avalanșei citokynice”.

**Endotoxina. Țintele celulare – atribuție în evoluția SII.** La sfârșitul secolului al XIX-lea savanții R. Pfeiffer și E. Centanni au stabilit că odată cu dezintegrarea bacteriilor gram-negative se elimină un remediu toxic termostabil cu acțiune pirogenă, definit ulterior prin noțiunea de *endotoxină*. Mai târziu s-a constatat că endotoxina reprezintă un lipopolisaharid obligatoriu al membranei celulare externe a microorganismelor gram-negative, iar elementul său de structură – Lipida-A – posedă o afinitate cu membranele diferitor celule ale macroorganismului-gază. Acest fapt determină o interacțiune nemijlocită a fragmentului sus-numit cu componenții lipidici ai membranei celulare prin incorporare, astfel ducând spre deteriorarea funcțiilor ei. Un alt mecanism de perturbare a activității celulare e cauzat de cuplarea endotoxinei cu proteina plasmatică LPB („lipopolysaccharid binding protein”), complexul format acționând direct asupra receptorilor celulari și contribuind activării celulei-țintă, urmată de un răspuns excesiv.

Cele mai importante ținte ale endotoxinei sunt reprezentate de celulele imunocompetente – monocitele și macrofagiile – iar rezultatele interacțiunii sunt determinate de concentrația endotoxinei. Astfel, odată cu mărirea concentrației sale, sunt atestate fenomene de hiperactivare cu secreție exagerată a TNF-a, interleukinelor, activarea sistemului complementar și inducerea coagulării intravasculare, ce în ansamblu afectează funcționalitatea enterocitelor, induc tulburări microcirculatorii

și în final perturbază permeabilitatea intestinală [28, 29].

În același timp s-a fost demonstrat că porțiunile distale ale tractului intestinal, în special ileonul terminal sau colonul, sunt mai rezistente către concentrația excesivă de endotoxină [30], probabil din cauză, că ele reprezintă un rezervor natural al florei gram-negative pe de o parte, iar pe de alta prezența florei anaerobe constituie un mecanism de control al translocării bacteriene sau endotoxinei [31], deși unii autori contestă această concluzie [32].

Este unanim recunoscut faptul că din punct de vedere al chirurgiei abdominale o importanță indiscutabilă reprezintă restabilirea postoperatorie cât mai rapidă a funcției motorie a tractului gastrointestinal, ce posedă un rol crucial în evoluția bolnavului chirurgical (M. Prasad (1999) [35]; V. Hotineanu (2004) [34]; G. Ghidirim (2006) [33]), iar declanșarea sindromului de insuficiență intestinală înrăutățește categoric rezultatele tratamentului (R. Anup (2000) [38]; V. S. Saveliev (2004) [36]; V. A. Petuhov (2006) [37]).

În acest context un interes deosebit îl prezintă influența și repercusiunile endotoxinei asupra reflexelor intestinale neuronale autonome. Cercetările efectuate consemnează că stimularea de către endotoxină a macrofagilor învecinați cu celule dendritice ale nervului vagal aferent și secreția metaboliților proinflamatorii posedă o acțiune de activare vagală aferentă, rolul de trigger fiind îndeplinit în special de IL-1b [39, 40, 42]. Mai mult decât atât – recent s-a demonstrat și o altă cale de activare a impulsurilor vagali aferenți de către endotoxină, cu o acțiune nemijlocit la nivelul nodulilor ganglionari (T. Hosoi (2005) [41]).

Impulsurile vagale aferente prin reflexul vago-vagal la nivelul neuronilor nucleului tractului solitar induc o diminuare a răspunsului vagal eferent și în consecință evoluează o depresivitate a sistemului cardiovascular cu hipotensiune, ischemie și denutriție metabolică tisulară („LPS-induced hypotension”) [43], asociată cu dismotilitatea tractului digestiv. Ca argument în acest sens servesc și lucrările ce constată că stimularea fibrelor eferente ale vagusului, care eliberează acetylcolina, atenuază secreția citokinelor proinflamatorii, neinfluențând asupra celor antiinflamatorii și micșorând efectele patofiziologice nefaste ale endotoxinemiei [44, 45].

Reieșind din datele analizate putem conchide, că endotoxina joacă un rol important în instituirea ileusului postoperator și sindromului de insuficiență intestinală, mecanismele majore de acțiune fiind reprezentate de inhibiția reflexelor sistemului nervos simpatic pe fondal de proces inflamator, iar stimularea secreției citokinelor și a remediilor vasoactive (prostaglandine, oxid nitric) mediază în mod direct disfuncția motilității musculaturii intestinale. În consecință se instituie un cerc „vicios”, deoarece pareza intestinală cauzează la rândul său o deteriorare a barierei intestinale adițională cu creșterea intraluminală a concentrației bacteriilor și produselor lor metabolice, favorizând simultan pasajul endotoxinei și a agentului microbial din lumenul intestinal în circulația sistemică pe căile limfatice, astfel fiind generată o leziune repetată atât de ordin local, cât și de ordin general [25, 46, 47].

În acest context sunt revelatoare rezultatele studiului realizat recent de G. He și coaut. (2008) [49], care au constatat experimental că întreruperea afluxului limfatic intestinal în hemocirculația sistemică prin ligaturarea ductului limfatic în cadrul ischemiei induse, micșorează semnificativ nivelul cito-

kynelor proinflamatorii. În același timp autorii consemnează că în condiții de hipoxie permeabilitatea intestinală în grupul animalelor experimentale, cărora li s-a efectuat „blocarea” limfatică intestinală, a fost semnificativ mai redusă, comparativ cu loturile de control. Totodată, în alte studii, se indică că supresia selectivă a mediatorilor cinetici *in vitro* ameliorează activitatea motorie și contractilă a laminei musculare intestinale în cadrul unor procese patologice inflamatorii [48].

În fine, putem constata că în evoluția SII sunt implicați diverși factori etiopatogenetici, interacțiunea cărora la moment este cunoscută superficial și rămâne în continuare un subiect

de cercetare. Acest fapt este determinat de rolul patofiziologic al tractului intestinal ca sistem de răspundere complexă de primă linie către agentul nociv, repercursiunile fiind la moment insuficient studiate. Revista literaturii pe care am prezentat-o a avut drept scop reflectarea unor concepții contemporane, ce vizează declanșarea sindromului de insuficiență intestinală. Considerăm că cele prezentate mai sus vor pune unele semne de întrebare și, respectiv, vor genera căi de soluționare în ceea ce privește conduita pre- și postoperatorie la bolnavul operat cu evoluția SII, cât și metodele de profilaxie ale acestui sindrom.

## Bibliografie

1. DING LA, LI JS. Intestinal failure: pathophysiological elements and clinical diseases. *World J Gastroenterol*. 2004; 10: 930-933
2. DEITCH EA, XU D, FRANCO L et al. Evidence favoring the role of the gut as a cytokine-generating organ in rats subjected to hemorrhagic shock. *Shock*. 1994; 1(4): 141-146
3. SHENKAR R, CHANG TH, ABRAHAM E. Cytokine expression in Peyer's patches following hemorrhage and resuscitation. *Shock*. 1994; 1(2): 25-30
4. YAO Y, YU Y, WU Y, SHI Z, SHENG Z. The role of gut as a cytokine-generating organ in remote organ dysfunction after intestinal ischemia and reperfusion. *Chin Med J (Engl)*. 1998; 111(6): 514-518
5. POBER JS, COTRAN RS. Cytokines and endothelial cell biology. *Physiol. Rev*. 1990; 70(2): 427-451
6. ARAI K, LEE F, MIYAJIMA A. et al. Cytokines: coordinators of immune and inflammatory responses. *Annu. Rev. Biochem*. 1990; 59: 783-836
7. JIN X, ZIMMERS TA, ZHANG Z et al. Interleukin-6 is an important *in vivo* inhibitor of intestinal epithelial cell death in mice. *Gut*. 2008; dec.11 [epub ahead of print]
8. DINARELLO C.A. Biologic basis for IL-1 in disease. *Blood*. 1996; 87: 2095-2147
9. KUDO H, KATAGAI H, TAKAZAWA T. Plasma inflammatory cytokine response to surgical trauma in chronic depressed patients. *Cytokine*. 2001; 13(2): 104-108
10. DERHASCHING M, BERGMAR D, MARSIK C et al. Effect of interleukin-6 blockade on tissue factor –induced coagulation in human endotoxemia. *Crite Car Med*. 2004; 32(4): 1136-1140
11. FONG Y, MOLDAWER LL, LOWRY SF. The biologic characteristics of cytokines and their implication in surgical injury. *Surg Gynecol Obstet*. 1990; 170(4): 363-378
12. MICHIE HR, SPRIGGS DR, MANGUE KR et al. Tumor necrosis factor and endotoxin induce similar metabolic responses in human beings. *Surgery*. 1988; 104(4): 280-286
13. RIEDEMANN NC, GUO RF, WARD PA. Novel strategies for the treatment of sepsis. *Nature Medicine*. 2003; 9(5): 517-522
14. MUNOZ C, CARLET J, FITTING C et al. Disregulation of *in vitro* cytokine production by monocytes during sepsis. *J Clin Invest*. 1991; 88(4): 1747-1754
15. WALLEY K, LUKACS N, STANTDIFORD T et al. Balance of inflammatory cytokines related to severity and mortality of murine sepsis. *Infect Immun*. 1996; 64(11): 4733-4780
16. GUO RF, RIEDEMANN NC, WARD PA. The enigma of sepsis. *J Clin Invest*. 2003; 112(7): 460-467
17. GROTZ MR, DEITCH EA, DING J. et al. Intestinal cytokine response after gut ischemia: role of gut barrier failure. *Ann Surg*. 1999; 229(4): 478-486
18. CRUICKSHANK AM, FRASER WD, BURNS HJ et al. Response of serum interleukin-6 in patients undergoing elective surgery of varying severity. *Clin Sci*. 1990; 79(2): 161-165
19. JAKEWAYS MS, MITCHELL V, HASHIM IA et al. Metabolic and inflammatory responses after open or laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg*. 1994; 81(1): 127-131
20. DECKER D, TOLBA R, SPRINGER W et al. Abdominal surgical intervention: local and systemic consequences for the immune system – a prospective study on elective gastrointestinal surgery. *J Surg Res*. 2005; 126(1): 12-18
21. BAKER EA, EL-GADDAL S, WILLIAMS L, LEAPER DJ. Profiles of inflammatory cytokines following colorectal surgery: relationship with wound healing and outcome. *Wound Repair Regen*. 2006; 14(5): 566-572
22. MARUNA P, GURLICH R, FRASKO R et al. Cytokines and soluble cytokine receptors in the perioperative period. *Sb Lek*. 2002; 103(2): 273-282
23. SOYBEL DI, ZINNER MJ. Ileus and macrophages. *Ann Surg*. 2003; 237(5): 316-318
24. SOONG CV, BLAIR PH, HALIDAY MI et al. Endotoxaemia, the generation of the cytokines and their relationship to intramucosal acidosis of the sigmoid colon in elective abdominal aortic aneurysm repair. *Eur J Vasc Surg*. 1994; 81(2): 965-968
25. VAN LEEUWEN PA, BOERMEESTER MA, HOUDIJK AP et al. Clinical significance of translocation. *Gut*. 1994; 35(Suppl 1): S28-34
26. BORRUEL N, CASSELAS F, ANTOLIN M et al. Effects on nonpathogenic bacteria on cytokine secretion by human intestinal mucosa. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98(4): 865-870
27. HARARI Y, WEISBRODT NW, MOODY FG. Ileal mucosal response to bacterial toxin challenge. *J Trauma*. 2000; 49(2): 306-313
28. MCCOLE DF, BARRETT KE. Varied role of the gut epithelium in mucosal homeostasis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2007; 23(6): 647-654
29. TURLER A, SCHNURR C, NAKAO A et al. Endogenous endotoxin participates in causing a panenteric inflammatory ileus after colonic surgery. *Ann Surg*. 2007; 245(5): 734-744
30. JORGENSEN VL, IBSEN M, ANDRESEN L et al. Effects of endotoxaemia on markers of permeability, metabolism and inflammation in the large bowel of healthy subjects. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2007; 51(8): 1085-1092
31. WELLS CL. Relationship between intestinal microecology and the translocation of intestinal bacteria. *Antonie van Loeuwenhoek*. 1990; 58(6): 87-93
32. TAKESUE Y, SAKASHITA Y, YOKOYAMA T. Bacterial translocation. *Nippon Rinsho*. 2003; 61(Suppl 3): 280-284
33. GHIDIRIM GH, GAGAUZ I, MISIN I și coaut. Pancreatita acută severă asociată cu sindromul de compartiment abdominal. *Jurnalul de chirurgie*. 2006; 2(3): 285-289
34. HOTINEANU V, ILIADI A, BOGDAN V, BRĂNZĂ GH. Peritonitele postoperatorii – experiența clinică. Al XXII-lea Congres Național de Chirurgie, Târgu-Mureș- Sovata, mai 2004, p.231
35. PRASAD M, MAITHEWS JB. Deflating postoperative ileus. *Gastroenterol*. 1999; 117(7): 489-492
36. САВЕЛЬЕВ ВС. Руководство по неотложной хирургии органов брюшной полости. Издательство «Триада-Х», 2004, 680 с.
37. ПЕТУХОВ ВА, СОН ДА, МИРОНОВ АВ. 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
38. ANUP R, BALASUBRAMANIAN KA. Surgical stress and the gastrointestinal tract. *J Surg Res*. 2000; 92: 291-300
39. GAYEKEMA RP, GOEHLER LE, TILDERS FJ et al. Bacterial endotoxin induces fos immunoreactivity in primary afferent neurons of the vagus nerve. *Neuroimmunomodulation*. 1998; 5(2): 234-240

40. EK M, KUROSAWA M, LUNDEBERGT, ERICSSON A. Activation of vagal afferents after intravenous injection of interleukin-1b: role of endogenous prostaglandins. *J Neurosci.* 1998; 15(4): 9471-9479
  41. HOSOI T, OKUMA Y, MATSUDA T, NOMURA Y. Novel pathway for LPS induced afferent vagus nerve activation: possible role of nodose ganglion. *Auton Neurosci.* 2005; 120(1): 104-107
  42. LIU C, JIANG W, MUELLER M et al. Sensitisation of mesenteric afferents to chemical and mechanical stimuli following systemic bacterial lipopolysaccharide. *Neurogastroenterol Motil.* 2005; 17(2): 89-101
  43. MAILMAN D. A role for abdominal vagal afferents in lipopolysaccharide- induced hypotension. *Shock.* 2002; 18(1): 177-181
  44. BOROVIKOVA L, IVANOVA S, ZHANG M et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature.* 2000; 405(5): 458-462
  45. PAVLOV VA, WANG H, CZURA CJ et al. The cholinergic anti-inflammatory pathway: a missing link in neuroimmunomodulation. *Mol Med.* 2003; 9(2): 125-134
  46. KALFF JC, SCHRAUT WH, SIMMONS RL et al. Surgical manipulation of the gut elicits an intestinal muscularis inflammatory response resulting in postsurgical ileus. *Ann Surg.* 1998; 228(5): 652-663
  47. HOLTE K, KEHLET H. Postoperative ileus: a preventable event. *Br J Surg.* 2000; 87(4): 1480-1493
  48. ESKANDARI MK, KALFF JC, BILLIAR TR et al. LPS- induced muscularis macrophage nitric oxide suppresses rat jejunal circular muscle activity. *Am J Physiol.* 1999; 277(7): G478-G486
  49. HE GZ, DONG LG, CUI XY et al. Effect of mesenteric lymphatic duct ligation on the system inflammation during the intestinal ischemia-reperfusion. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* 2008; 11(55): 469-471
-