

А.О. Бондарчук, А.А. Гаврилюк

Морфологическое обоснование бензофуурокаиновой коррекции структуры поврежденного циклофосфамидом микроциркуляторного русла тонкой кишки крыс

Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, г. Винница, Украина

Результаты исследования морфологически подтверждают целесообразность использования бензофуурокаина для коррекции изменений микроциркуляторного русла, обусловленных побочным действием циклофосфамида на ткани тонкой кишки. Эксперимент проведен на 63-х белых беспородных крысах. Морфологический и морфометрический анализ тканей тонкой кишки проводили в контрольной группе, группе, которой внутрибрюшинно вводили циклофосфамид и группе, которой внутрибрюшинно вводили циклофосфамид и бензофуурокаин. Достоверно доказано, что при использовании бензофуурокаина структура поврежденного циклофосфамидом микроциркуляторного русла морфологически и морфометрически отвечает значениям контрольной группы животных на третьи сутки.

Ключевые слова: микроциркуляторное русло, тонкая кишка, циклофосфамид, бензофуурокаин

Циклофосфамид давно и эффективно применяется в терапии ряда онкологических патологий, таких как лимфомы, рак молочной железы, матки, легких и т.д. [2,11-13]. К сожалению, успех лечения часто снижается из-за невозможности продолжения терапии из-за значительной интенсивности побочных токсических эффектов [3,5,11-13]. В первую очередь клинически проявляется токсическое действие циклофосфамида на органы с высоким уровнем пролиферативной активности. При разработке методов лечения следует принимать во внимание возможное влияние на качество жизни и возможности коррекции его, например, модификаторами токсичности. Одним из наиболее ярких токсических эффектов циклофосфамида является поражение стенки пищеварительной трубки [2,5,11]. Надо отметить, что в поиске возможности патогномического влияния на этот побочный эффект, изучены морфологические изменения пищеварительной трубки на разных уровнях. Помимо нарушений в скорости восстановления тканей, известно и влияние циклофосфамида на структуру микроциркуляторного русла, без нормализации

которой не приходится ожидать нормального функционирования тканей.

Бензофуурокаин известен, как препарат широкого спектра действия, имеющий помимо стимуляции репаративной регенерации, свойство улучшать микроциркуляцию и восстанавливать структуру микроциркуляторного русла, в нем сочетаются антиоксидантное, анальгетическое, противовоспалительное, сосудорасширяющее, активирующее нуклеиновый и энергетический обмен клетки, коронарорасширяющее, антиаритмическое, противofiбриляторное, улучшающее трофику тканей и др. действия [1,6-9].

Цель работы - изучение влияния бензофуурокаина на токсически измененную циклофосфамидом структуру микроциркуляторного русла тонкой кишки крыс.

Материалы и методы

Исследования проведены на 63-х белых беспородных крысах обоих полов. При проведении исследования учтены Международные рекомендации по проведению медико-биологических исследований с использованием животных, утвержденные Всемирной организацией здравоохранения в 1984 году. Крыс вводили в эксперимент после тщательного осмотра. Использовали препараты циклофосфамид («Киевмедпрепарат» ОАО, Украина), бензофуурокаин («Аллерген ФГУП», Россия). Животных разделили на контрольную (9 интактных крыс) (К) и две экспериментальные группы. Крысам экспериментальных групп однократно внутрибрюшинно вводили циклофосфамид из расчета 1270 мг/кг. Первая группа состояла из 27 животных (по 9 животных в подгруппе: Ц1 – выводились из эксперимента через одни сутки после введения препарата, Ц2 – через двое суток, Ц3 – через трое суток). 27-ми крысам второй группы (по 9 животных в подгруппе: ЦБ1 – выводились из эксперимента через одни сутки после введения препаратов, ЦБ2 – через двое суток, ЦБ3 – через трое суток) через 6 часов после введения цитостатика внутрибрюшинно вводили бензофуурокаин из расчета 63,5 мг/кг (дозировки обусловлены перерасчетом изоэффективной дозы для крыс согласно формуле Рыболовьева) [4]. Животных всех групп выводили из эксперимента с соблюдением основных требований к эвтаназии передозировкой наркотика. Срезы тонкой кишки толщиной 5-7 мкм окрашивали гематоксилин-эозином для изучения морфоцитопархитектоники. Для изучения на микроскопическом уровне и фотофиксации гистологических препаратов использован цитометрический комплекс «Olympus CX-41». В собственной пластинке слизистой оболочки, подслизистой и мышечной оболочке определяли удельный вес кровеносных и лимфатических сосудов, интерстициальных пространств, клеток и межклеточного вещества. Морфометрический анализ проводили с использованием пакета программ «Promorph Paradise». Статистическая обработка ре-

зультатов проведена в пакете «STATISTICA 5.5» с использованием параметрических методов оценки данных. На основе *t*-критерия Стьюдента определяли достоверность разницы средних величин. Внимание уделяли показателям, разница величин которых была достоверной ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Слизистая оболочка тонкой кишки крыс через сутки после введения циклофосфамида и бензофуорокаина (ЦБ1) была инфильтрирована лимфоцитами. Встречались фрагменты тонкой кишки со значительными проявлениями отека фиброваскулярных стержней, которые чередовались с нормальной структурой ворсин. Проявления отека имели место только в слизистой оболочке и не распространялись на всю толщину стенки кишки, как это можно было наблюдать в группе суточного действия циклофосфамида (Ц1).

Лимфатические капилляры собственной пластинки слизистой оболочки в группе ЦБ1 были неравномерно очагово расширены. Кровеносные сосуды и интерстициальные пространства не изменили своей ширины в первые сутки и не отличались от таких в К. Клетки и межклеточное вещество выглядели уменьшенными за счет больших размеров веноулярных сосудов микроциркуляторного русла и интерстициальных пространств (табл. 1). Разница удельного веса лимфатических сосудов ($10,14 \pm 1,43$ % – для ЦБ1, $15,1 \pm 2,05$ % – для Ц1) составила 48,9 % ($p < 0,05$). Удельный вес интерстициальных пространств ($8,31 \pm 1,1$ %) был большим ($p < 0,05$) на 32 %, чем в К ($5,61 \pm 0,95$ %) (табл. 1).

В подслизистом слое тонкой кишки крыс группы ЦБ1 интенсивность морфологических признаков отека была значительно меньше, чем в группе Ц1.

Мышечная оболочка стенки тонкой кишки крыс группы ЦБ1 была практически не изменена и подобна по строению с таковой в К. Преобладающая часть лимфатических и кровеносных капилляров была нормальных размеров – до 0,01 мм. В единичных полях зрения количество сосудистых профилей на единицу площади была большей. Интерстициальные пространства не имели достоверной разницы с контролем по удельному весу (табл. 1).

В собственной пластинке слизистой оболочки тонкой кишки крыс через двое суток после введения циклофосфамида и бензофуорокаина (ЦБ2) имело место резкое полнокровие сосудов, которое носило очаговый характер. На этом фоне мы наблюдали и суженные кровеносные капилляры артериолярной составляющей. Лимфатические сосуды в преобладающем количестве полей зрения имели незначительно большие площади поперечного среза, встречались и не-

измененные сосуды. Ширина интерстициальных пространств была идентичной К и удельный вес их ($3,61 \pm 0,98$ %) был меньшим ($p < 0,05$) в 1,7 раза, чем в группе двухсуточного действия циклофосфамида (Ц2) ($6,18 \pm 0,98$ %) (табл. 1).

В подслизистой основе стенки тонкой кишки крыс группы ЦБ2 свойственные отеку изменения носили неравномерный и незначительно выраженный характер. Кровеносные и лимфатические сосуды микроциркуляторного русла очагово имели несколько большие площади поперечного сечения, причем разница площадей была заметно большей у кровеносных сосудов.

Следует подчеркнуть, что такие изменения мы наблюдали редко, поскольку в большинстве полей зрения величины сосудов были идентичными по размерам к К, что подтверждалось отсутствием статистически достоверной разницы удельного веса кровеносных сосудов подслизистой оболочки в группе ЦБ2 ($6,04 \pm 0,97$ %) и в К ($4,91 \pm 0,91$ %). Удельный вес лимфатических сосудов группы ЦБ2 ($11,43 \pm 1,22$ %) оказался большим ($p < 0,05$), чем в К ($7,23 \pm 1,14$ %) на 58 %, но меньшим ($p < 0,05$), чем в группе Ц2 ($18,4 \pm 2,04$ %) на 37,8 % (табл. 1). Интерстициальные пространства подслизистой основы группы ЦБ2 выглядели менее широкими относительно группы Ц2 и приближались по размерам к К. Удельный вес их ($8,81 \pm 1,36$ %) был на 29,6 % меньше ($p < 0,05$), чем в группе Ц2 ($12,53 \pm 1,04$ %) (табл. 1).

В мышечной оболочке тонкой кишки крыс группы ЦБ2 мы наблюдали незначительные, неравномерно выраженные проявления отека. Сосуды микроциркуляторного русла были меньше по площади поперечного сечения, чем в группе Ц2, но все же не достигли значений К. Интерстициальные пространства были несколько расширены, но меньше, чем в группе Ц2 (табл. 1).

В собственной пластинке слизистой оболочки тонкой кишки крыс морфологические проявления отека в группе трехсуточного действия циклофосфамида и бензофуорокаина (ЦБ3) потеряли свою интенсивность по сравнению с группой трехсуточного действия циклофосфамида (Ц3) к предыдущим срокам. Местами проявлялись явления стаза в венозных и лимфатических сосудах. В редких случаях кровеносные сосуды имели значительную площадь поперечного сечения на фоне основной массы узких капилляров. Лимфатические сосуды очагово оставались расширенными, но в большинстве полей зрения они были неизменными, нормальных размеров.

При сопоставлении полученных статистических данных удельный вес лимфатических капилляров группы ЦБ3 ($6,79 \pm 0,91$ %) был на 34% меньше ($p < 0,05$), чем группы Ц3 ($10,34 \pm 0,86$ %). Интерстициальные пространства в большинстве полей зрения по размерам были соот-

Таблица 1.

Результаты морфометрического исследования препаратов тонкой кишки контрольной и экспериментальной группы крыс, под действием одноразового введения циклофосфамида и комбинации циклофосфамида с бензофуорокаином

Анатомическая структура	Группа	Удельный вес кровеносных сосудов (%)	Удельный вес лимфатических сосудов (%)	Удельный вес интерстициальных пространств (%)	Удельный вес клеток и межклеточного вещества (%)
Собственная пластинка слизистой оболочки	К	4,21±0,99	5,53±0,81	3,29±0,89	86,97±0,87
	Ц1	3,3±0,68	8,67±1,17*	4,97±1,47	83,06±0,89*
	ЦБ1	3,37±0,88	6,68±0,97	3,43±0,78	86,52±0,97
	Ц2	2,62±0,85	8,91±0,91*	6,18±0,98*	82,29±1,85*
	ЦБ2	3,24±0,87	6,73±0,94	3,61±0,98	86,42±1,57
	Ц3	2,17±1,36	10,34±0,86*	6,78±1,11*	80,75±2,57*
	ЦБ3	3,6±0,91	6,79±0,91	3,64±0,95	85,97±1,41
Подслизистая основа	К	4,91±0,91	7,23±1,14	5,61±0,95	82,25±1,74
	Ц1	6,61±1,41	15,1±2,05*	9,76±0,94*	68,98±2,12*
	ЦБ1	5,94±1,04	10,14±1,43	8,31±1,1	75,61±1,32*
	Ц2	7,31±0,91	18,4±2,04*	12,53±1,04*	61,79±2,09*
	ЦБ2	6,04±0,97	11,43±1,22*	8,81±1,36	73,72±2,17*
	Ц3	7,92±1,16*	21,18±1,95*	18,3±2,12*	52,6±1,52*
	ЦБ3	5,27±0,95	11,51±1,27*	9,14±1,43*	73,38±2,15*
Мышечная оболочка	К	1,58±0,81	2,07±0,71	3,12±0,57	93,23±1,54
	Ц1	2,56±0,73	2,84±0,69	3,7±1,34	90,9±1,69
	ЦБ1	2,31±0,76	2,37±0,84	3,42±1,38	91,9±0,95
	Ц2	2,69±1,17	3,52±1,12	4,31±1,58	89,48±1,75
	ЦБ2	2,38±0,85	2,81±0,78	3,65±0,69	91,16±0,81
	Ц3	3,28±0,86	4,75±1,31	5,58±2,11	86,39±1,11*
	ЦБ3	2,24±0,47	2,47±1,32	3,68±0,86	91,61±1,03

Примечание: К – контрольная группа; Ц1 – группа крыс, которым вводили циклофосфамид и выводили из эксперимента через одни сутки; Ц2 – группа крыс, которым вводили циклофосфамид и выводили из эксперимента через двое суток; Ц3 – группа крыс, которым вводили циклофосфамид и выводили из эксперимента через трое суток; ЦБ1 – группа крыс, которым вводили циклофосфамид и бензофуорокаин и выводили из эксперимента через одни сутки; ЦБ2 – группа крыс, которым вводили циклофосфамид и бензофуорокаин и выводили из эксперимента через двое суток; ЦБ3 – группа крыс, которым вводили циклофосфамид и бензофуорокаин и выводили из эксперимента через трое суток; * – результаты, имеющие достоверную разницу с результатами контрольной группы.

ветствующими таким в К и только в единичных полях зрения встречались незначительно расширенные их участки. Удельный вес интерстициальных пространств ($3,64 \pm 0,95\%$) был меньше ($p < 0,05$), чем в группе Ц3 ($6,78 \pm 1,11\%$) на 46,3%, что мы расценили как уменьшение отека. В строме ворсинок тонкой кишки крыс группы ЦБ3 отмечена незначительная очаговая воспалительная инфильтрация.

В подслизистой основе тонкой кишки крыс группы ЦБ3 был отмечен незначительный отек.

Кровеносные сосуды в большинстве полей зрения имели значительные площади поперечного сечения, но встречались и очаги суженных капилляров. Лимфатические капилляры были расширены более равномерно. Удельный вес лимфатических капилляров ($11,51 \pm 1,27\%$) подслизистой основы был меньшим ($p < 0,05$), чем в группе Ц3 ($21,18 \pm 1,95\%$) на 45,6%, но большим ($p < 0,05$) на 59,1% по сравнению с показателем контрольной группы животных ($7,23 \pm 1,14\%$). Интерстициальные пространства были широки-

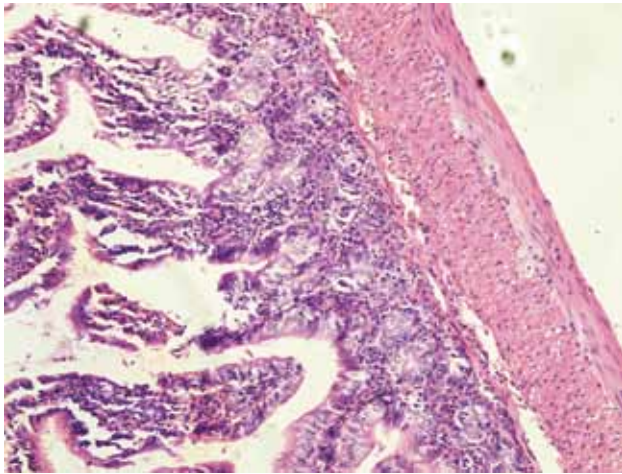


Рис. 1. Структура стенки оболочек тощей кишки без патологических изменений. Стенка тощей кишки крыс через трое суток после однократного введения циклофосфида и бензофуракаина. Гематоксилин-эозин. Увеличение $\times 100$.

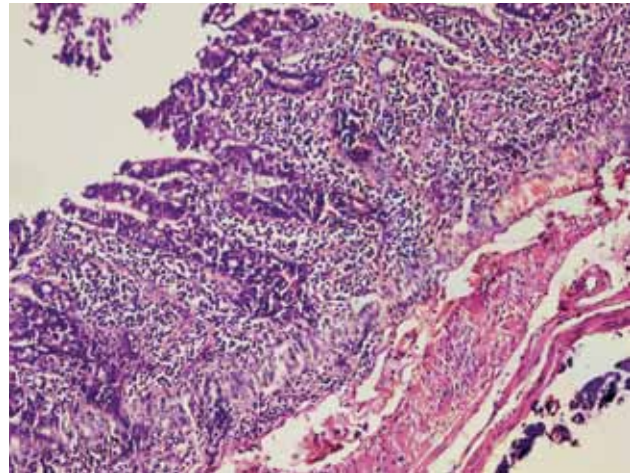


Рис. 2. Массивная инфильтрация, резко полнокровные сосуды. Стенка тощей кишки крыс через трое суток после однократного введения циклофосфида. Гематоксилин-эозин. Увеличение $\times 100$.

ми, удельный вес их ($9,14 \pm 1,43\%$) при сравнении с К ($5,61 \pm 0,95\%$) был больше ($p < 0,05$) на $62,9\%$, (табл. 1).

Мышечный слой тонкой кишки крыс группы ЦБЗ представлял собой нормальную морфологическую картину (рис. 1). Только в небольшом количестве полей зрения мы наблюдали незначительно расширенные кровеносные капилляры, и еще реже встречались суженные сосуды. Лимфатические капилляры очагово имели значительную площадь поперечного сечения, но в большинстве своем их размеры были подобны К. Мы встречали небольшое количество очагов широких интерстициальных пространств на фоне основной массы нормальных их размеров.

В собственной пластинке слизистой оболочки тонкой кишки в условиях действия циклофосфида наименьший удельный вес кровеносных сосудов был отмечен на третьи сутки ($2,17 \pm 1,36\%$). Такие изменения в комплексе соответствуют морфологическим проявлениям отека. Относительная площадь лимфатических и кровеносных капилляров имела достаточно широкий диапазон значений, что подтверждалось мозаичностью морфологической картины визуально (часть сосудов была сужена, другая - расширена) (рис. 2). Мы объясняем такие изменения двумя процессами: с одной стороны ткань тонкой кишки крыс реагирует на раздражение (вызванное агрессивными компонентами, такими, как ферменты, микроорганизмы и продукты переваривания пищи, попавшими через поврежденный эпителиальный слой) проявлениями отека и расширением лимфатических капилляров для доставки в места вмешательства факторов защиты; с другой стороны — система защиты за длительный период

воздействия патогенных факторов истощается быстрее на фоне действия средства, тормозит обновление ее. Совпадение этих обстоятельств «благоприятно» для прогрессирования патологического процесса. Именно за счет вышеизложенных процессов удельный вес клеток и межклеточного вещества в собственной пластинке слизистой оболочки ниже, чем в контроле. Все эти проявления приобретают наибольшую интенсивность на третьи сутки. Мозаичность морфологической картины можно объяснить различным проявлением действия цитостатического средства: в участках, где клетки некротизированы, — воспалительная реакция и отек (что сопровождается увеличением площади поперечного сечения сосудов и интерстициальных пространств); а в участках апоптоза — отсутствие отека и признаков воспаления.

Под влиянием циклофосфида и бензофуракаина удельный вес кровеносных сосудов собственной пластинки слизистой оболочки тонкой кишки был наименьший на вторые сутки - $3,24 \pm 0,87\%$, но в течение эксперимента эти показатели не имели достоверной разницы с контролем ($4,21 \pm 0,99\%$). Удельный вес лимфатических сосудов на третьи сутки был максимальным ($6,79 \pm 0,91\%$) и в течение эксперимента не было достоверной разницы с показателями контроля ($5,53 \pm 0,81\%$), что подтвердилось визуально. Удельный вес интерстициальных пространств имел тенденцию к росту в течение трех суток, что визуально подтверждалось значительными площадями их поперечного сечения, но не имело достоверной разницы с контролем.

При изучении соотношения площадей составляющих частей подслизистой основы тонкой кишки у крыс, находившихся в условиях действия циклофосфида, отмечено, что

удельный вес кровеносных сосудов с первых суток ($6,61 \pm 1,41\%$) постепенно возрастал. С первых суток лимфатические сосуды были значительно расширены и имели тенденцию к дальнейшему увеличению площадей поперечных сечений. Удельный вес лимфатических сосудов был максимальным на третьи сутки ($21,18 \pm 1,95\%$). Удельный вес интерстициальных пространств с первого дня был больше, чем в К, и достиг своего максимума на третьи сутки ($18,3 \pm 2,12\%$).

В подслизистой основе тонкой кишки в группах крыс, находившихся в условиях действия циклофосфамида и бензофуорокаина, встречались как увеличенные так и уменьшенные площади поперечного сечения кровеносных сосудов в течение эксперимента. Наибольшие показатели удельного веса их были установлены на вторые сутки ($6,04 \pm 0,97\%$), что достоверно не отличалось от К. Относительная площадь лимфатических сосудов достигла максимальных значений ($11,51 \pm 1,27\%$) на третьи сутки наблюдения. Удельный вес интерстициальных пространств был наибольший на третьи сутки ($9,14 \pm 1,43\%$), что больше ($p < 0,05$) показателя К на 62%. Статистическая картина имела морфологическое подтверждение — значительные отклонения средней отображались в виде сосудов и интерстициальных пространств малой и большой площади поперечного сечения, что мы объясняем вышеупомянутыми факторами, которые проникают в подслизистую основу.

В мышечной оболочке тонкой кишки крыс в условиях действия циклофосфамида на третьи сутки относительная площадь кровеносных и лимфатических сосудов достигла максимальных значений ($3,28 \pm 0,86\%$ и $4,75 \pm 1,31\%$ - соответственно). В течение эксперимента показатели не имели достоверной разницы с К.

В мышечной оболочке тонкой кишки группы крыс под действием циклофосфамида и бензофуорокаина удельный вес кровеносных и лимфатических сосудов был максимальным на вторые сутки ($2,38 \pm 0,85\%$ и $2,81 \pm 0,78\%$ - соответственно), интерстициальных пространств - третьи ($3,68 \pm 0,86\%$). В течение эксперимента ни один из этих показателей не имел достоверной разницы с контролем.

Выводы

1. При действии циклофосфамида во всех исследованных оболочках тонкой кишки отмечены расширенные лимфатические сосуды и интерстициальные пространства, мозаичные площади кровеносных сосудов, перераспределение крови из артериальных в венозные звенья. На третьи сутки структура и показатели собственной

пластинки слизистой оболочки и подслизистого слоя не восстанавливаются.

2. При действии циклофосфамида и бензофуорокаина удельный вес компонентов микроциркуляторного русла собственной пластинки слизистой оболочки и мышечной оболочки достоверно не отличались от контроля. В подслизистой основе удельный вес лимфатических сосудов на вторые и третьи сутки был больше ($p < 0,05$), чем в контроле, интерстициальных пространств - на третьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бензофуорокаин в терапии хронического генерализованного пародонтита / Под ред. В.К. Леонтьева, П.А. Галенко-Ярошевского. — Ново.: ООО «Просвещение-Юг», — 2013. — 141 с.
2. Королева И.А., Вельшер Л.З., Казюлин А. Н. и др. Поражения желудочно-кишечного тракта у больных раком молочной железы, получающих химиотерапию // *Вопр. онкол.* — СПб. — 2010. — № 2. — С. 206-209.
3. Молодых О.П., Лушникова Е.Л., Непомнящих Л.М. Пространственная реорганизация гепатоцитов при действии циклофосфамида // *Fundamental Research.* — 2011. — №10. — С. 324-328.
4. Рыболовлев Ю.Р., Рыболовлев Р.С. Дозирование веществ для млекопитающих по константе биологической активности // *Вестник АМН СССР.* — М. — 1979. — Т. 247. — № 6. — С. 1513-1516.
5. Скопин П.И., Зорькина А.В., Скопина Ю.А. Этилметилгидроксипиридина сукцинат ограничивает эндотоксикоз на поздних сроках роста опухоли и снижает токсичность паллиативной химиотерапии в эксперименте // *Фундаментальные исследования.* — М. — 2013. — № 2. — Ч. 1. — С. 167-171.
6. Степанюк Г.И., Столярчук А.А., Галенко-Ярошевский П.А. и др. Аминометильные производные 5-оксибензофурана — вещества с политропными фармакологическими свойствами // II съезд фармакологов (12 июля): тезисы докл. — М. — 2003. — С. 25.
7. Степанюк Г.И., Томашевский А.В., Томашевский Я.В. Характеристика терапевтичної дії бензофуорокаїну при експериментальному відмороженні // *Ліки.* — 2001. — № 3-4. — С. 62-66.
8. Томашевский А.В., Степанюк Г.И., Рауцкиене В.Т. Експериментальне обґрунтування використання бензофуорокаїну при відмороженні // *Медицина сьогодні і завтра.* — Харків. — 2004. — № 4. — С. 66-69.
9. Фомина Л. В., Бондарчук А.О. Спектр действия бензофуорокаина и перспективы его расширения // *Журнал анатомии и гистопатологии.* — Воронеж. — 2013. — Т. 2. — № 1 — С. 18-24.
10. Abraham P. The effects of oral glutamine on cyclophosphamide-induced nephrotoxicity in rats // *Human and Experimental Toxicology.* — 2011. — № 30. — P. 616-623.
11. Bryniarski K. The Influence of Cyclophosphamide on Immune Function of Murine Macrophages // *Pharmacology.* — 2012. — P. 143-160.
12. Kim S., Lee C., Lim H. et al. Protective effects of pine bark extract on developmental toxicity of cyclophosphamide // *Pharmacology.* — 2012. — P. 143-160.

mide in rats // Food Chemical Toxicology. – 2012. – № 50. – P. 109-115.

13. Singh M., Kumar N., Shuaib M. et al. A review on renal protective agents for cyclophosphamide induced nephrotoxicity // World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences. – 2014. – Vol. 3. – № 3. – P. 737-747.

Поступила в редакцию 14.09.2015 г.

A.O.Bondarchuk, A.A.Gavrilyuk

**Morphological study of benzofurocain
correction of structure of rat small
intestine microvasculature damaged by
cyclophosphamide**

N.I.Pirogov Vinnitsa National Medical University
Vinnitsa, Ukraine

Experimental study results confirm morphologically usefulness of benzofurocain for correction of microcirculation changes manifested as a side-effect of cyclophosphamide on the small intestine tissue. The experiment was conducted on 63 white purebred rats. The morphological and morphometric analysis of small intestine tissue was carried out in the control group, the group that was injected intraperitoneally with cyclophosphamide and the group that was injected intraperitoneally with cyclophosphamide and benzofurocain. It was reliably proven that the structure of microcirculation damaged by cyclophosphamide morphologically and morphometrically rose up to values of control group on the third day.

Key words: microcirculation, small intestine, cyclophosphamide, benzofurocain