

ОЦЕНКА ГЕПАТОТОКСИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА ОЛОВООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ, СОДЕРЖАЩИХ ФРАГМЕНТ 2,6-ДИ-ТРЕТ-БУТИЛФЕНОЛА

М.А. Додохова

к.м.н., доцент, кафедра биомедицины и психофизиологии и общей и клинической биохимии №2, Ростовский государственный медицинский университет (г. Ростов-на-Дону, Россия)
E-mail: dodohova@mail.ru

А.В. Сафроненко

д.м.н., профессор, кафедра фармакологии и клинической фармакологии, Ростовский государственный медицинский университет (г. Ростов-на-Дону, Россия)
E-mail: andrejsaf@mail.ru

И.М. Котиева

д.м.н., профессор, кафедра патологической физиологии, Ростовский государственный медицинский университет (г. Ростов-на-Дону, Россия)
E-mail: kukulik70@mail.ru

Е.Р. Милаева

д.х.н., профессор, кафедра медицинской химии и тонкого органического синтеза, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова (Москва, Россия)
E-mail: milaeva@med.chem.msu.ru

Д.Б. Шпаковский

к.х.н., ст. науч. сотрудник, НИЛ биоэлементоорганической химии кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова (Москва, Россия)
E-mail: dmshpak@mail.ru

Ю.М. Макаренко

к.м.н., патолого-анатомическое бюро РО (г. Ростов-на-Дону, Россия)
E-mail: markovich1962@yandex.ru

В.Г. Тrepель

к.м.н, филиал г. Ростова-на-Дону ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора (г. Ростов-на-Дону, Россия)
E-mail: vartantrepel.61@gmail.com

М.С. Алхусейн-Кулягинова

ст. лаборант, кафедра химии, Ростовский государственный медицинский университет (г. Ростов-на-Дону, Россия)
E-mail: rita.kuljaginva@rambler.ru

Изучено влияние оловоорганических соединений (ООС), содержащих фрагмент 2,6-ди-трет-бутилфенола, на морфофункциональное состояние печени *in vivo*.

Цель исследования - оценка изменений активности маркерных ферментов, характеризующих функциональное состояние печеночной ткани, в крови, а также морфологических повреждений при однократном внутривенном введении бис(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенилтиолат) диметилолова (МеЗ) и (3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенилтиолат) трифенилолова (Ме5) крысам Wistar (самкам) в максимально переносимой дозе (МПД) 2000 и 750 мг/кг соответственно.

Установлено, что введение МеЗ и Ме5 в МПД не вызывает существенных структурных изменений в печени, а нарушения носят функциональный характер. Результаты проведенной работы позволяют сделать вывод о достаточно низкой гепатотоксичности ООС, содержащих фрагмент 2,6-ди-трет-бутилфенола, что открывает широкие перспективы для изучения этих соединений в качестве кандидатов в противоопухолевые лекарственные средства.

Ключевые слова: оловоорганические соединения, гепатотоксичность, лекарственные поражения печени, противоопухолевые препараты.

Для цитирования: Додохова М.А., Сафроненко А.В., Котиева И.М., Милаева Е.Р., Шпаковский Д.Б., Макаренко Ю.М., Тrepель В.Г., Алхусейн-Кулягинова М.С. Оценка гепатотоксического потенциала оловоорганических соединений, содержащих фрагмент 2,6-ди-трет-бутилфенола. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2021;24(8):21–27. <https://doi.org/10.29296/25877313-2021-08-03>

В России неуклонно растет число пациентов с диагностированными злокачественными новообразованиями различной локализации [1]. Химиотерапия остается универсальным методом лечения и широко применяется в онкологии, но ее возможности ограничены высокой токсичностью лекарственных средств (ЛС). Прием цитотоксических препаратов сопровождается различными побочными эффектами, как правило, связанными с низкой селективностью и активной биотрансформацией соединений. В отдельную группу неблагоприятных реакций выделены лекарственно индуцированные поражения печени (ЛИПП) [2, 3]. Патофизиологические механизмы повреждения гепатоцитов при применении противоопухолевых препаратов весьма разнообразны, однако, все они приводят к морфофункциональным нарушениям с преобладанием определенной формы ЛИПП: гепатоцеллюлярная (цитолитическая), холестатическая, сосудистая, гранулематозная, смешанная и лекарственно индуцированный стеатоз/стеато-гепатит [4]. Поиск и всестороннее исследование новых противоопухолевых агентов остается приоритетной задачей медицинской химии и экспериментальной фармакологии. При скрининговом поиске и дальнейшем исследовании новых субстанций для лечения онкопатологии особое внимание уделяется изучению их гепатотоксичности.

Оловоорганические соединения (ООС) рассматриваются как перспективные кандидаты в противоопухолевые ЛС с доказанной эффективностью *in vivo* [5]. Изучение в эксперименте Me3 и Me5, содержащих фрагмент 2,6-ди-*трет*-бутилфенола [6], позволит расширить представление о гепатотоксичности данных агентов при примене-

нии их в качестве противоопухолевой терапии и минимизировать риск ЛИПП.

Цель исследования – оценка функциональных и морфологических изменений в печени при однократном внутривенном введении бис(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенилтиолат) диметилолова (Me3) и (3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенилтиолат) трифенилолова (Me5) крысам Wistar (самкам) в максимально переносимой дозе.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на 30 крысах Wistar (самки) массой 190–210 г. Животные получены из разведения НИЦ «Курчатовский институт» – «ПЛЖ «Рапполово». Исследования выполнялись в соответствии с Международными и Российскими требованиями проведения научных исследований на лабораторных животных. После окончания срока карантинного изолирования (14 суток) животные были рандомизированы по массе, возрасту и полу.

Строение исследованных органических соединений олова общей формулы $\text{Me}_2\text{Sn}(\text{SR})_2$ (Me3) и Ph_3SnSR (Me5) приведены на рис. 1.

Тестируемые соединения вводили однократно внутривенно через зонд в виде взвеси, полученной путем суспендирования в 1%-ном водном растворе желатина, объемом не более 2 мл (Me3 (группа II) и Me5 (группа III)). Животным из контрольной группы (I) вводили 1%-ный водный раствор желатина в аналогичных объемах и режимах. Максимально переносимые дозы (МПД) для обеих субстанций были установлены при изучении «острой токсичности» методами «фиксированной дозы» и «вверх и вниз» по протоколам OECD [7, 8] и составили 2000 мг/кг (Me3) и 750 мг/кг (Me5).

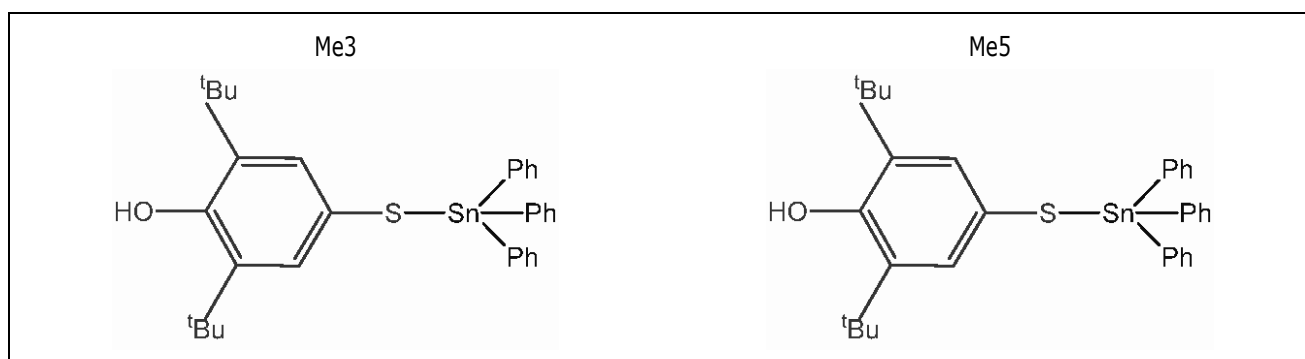


Рис. 1. Структурные формулы оловоорганических соединений, содержащих 2,6-ди-*трет*-бутилфенола. Обозначение радикалов: tBu – *трет*-бутил, Me – метил, Ph – фенил

Оценку общетоксического воздействия осуществляли в течение 30 мин после введения Me3 и Me5, затем периодически в течение первых 24 ч и впоследствии ежедневно, на протяжении 14 суток наблюдения. Ежедневно фиксировали следующие характеристики: общее состояние животных, массу, характер двигательной активности, состояние волосяного и кожного покрова, координации движений, тонус скелетных мышц, потребление корма и воды.

Эвтаназия проведена декапитацией на гильотине через 14 суток после введения субстанций (Протокол локального независимого этического комитета ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России №.10/20 от 28.05.2020).

Патологоанатомическое вскрытие животных и описание макроскопической картины органов через 14 суток после введения выполняли по известной методике [9]. Кусочки тканей для гистологического исследования толщиной 0,5–0,7 см фиксировали 10%-ным раствором формалина. После обезвоживания тканей проводили заливку расплавленным парафином; срезы необходимой для световой микроскопии толщины готовили на микротоме. Приготовленные срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Световую микроскопию и фотофиксацию проводили с использованием микроскопа Leica DM1000.

При оценке морфологических изменений печени учитывали такие критерии, как состояние кровенаполнения, нарушения реологии крови (стазы, сладжи, тромбы), дистрофические изменения гепатоцитов (белковая зернистая дистрофия, вакуолярная дистрофия, гидропическая дистрофия, жировая дистрофия), некрозы гепатоцитов, выраженность фиброза и холестаза.

Для биохимической оценки функционально-метаболического состояния печени проанализировали изменения следующих показателей крови: общего белка, альбумина, мочевины, общего и конъюгированного билирубина, активности АсАт – аспаратаминотрансферазы (КФ 2.6.1.1), АлАт – аланинаминотрансферазы (КФ 2.6.1.2). Для определения использовали автоматический биохимический анализатор ACCENT 300 и стандартные наборы фирмы CORMAY (Польша)

Результаты исследования выражены в виде средней величины и ошибки средней. Подчинение генеральной совокупности нормальному закону оценивали по критерию Андерсона–Дарлингга. Различия показателей в опытной группе по отноше-

нию к контрольной оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента и считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для проведения исследований была выбрана максимально переносимая доза, то есть наибольшая доза, введение которой в организм не вызывает его гибели, но сопровождается развитием симптомов отравления.

Пик выраженности клинической картины интоксикации в обеих опытных группах отмечен на 3-и–4-е сутки: животные заторможены, активно по клетке не передвигаются, но при подталкивании перемещаются на несколько шагов; шерсть тусклая, взъерошенная; следует отметить, что повышенная жажда и отсутствие аппетита нарастали соразмерно ухудшению общего состояния. После шестого дня наблюдения зафиксировано снижение проявлений интоксикации до полного регресса клинической симптоматики острого отравления на 8-е (Me3) и 10-е (Me5) сутки.

Масса животных использовалась как один из показателей общей токсичности. На 7-е сутки после введения Me3 и Me5 у животных отмечалось максимальное уменьшение массы ($p \leq 0,05$) на 11,3 и 16,3% соответственно, к 14-му дню эксперимента значения массы всех особей в опытных группах увеличивались и приближались к исходным значениям (рис. 2).

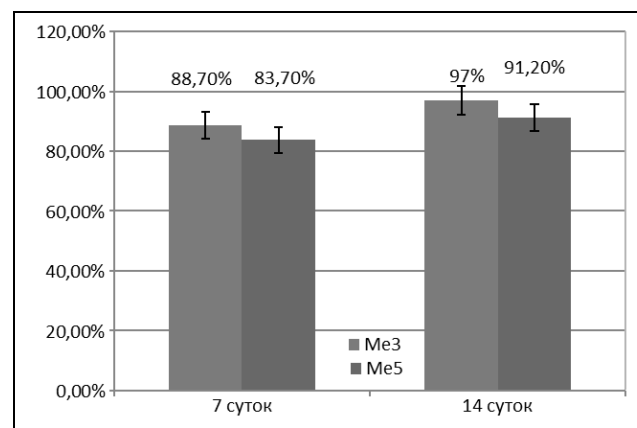


Рис. 2. Изменение массы тела животных на 7-е и 14-е сутки эксперимента по отношению к исходной массе

Для кандидата в ЛС уменьшение массы тела животных $\leq 20\%$ от исходных значений при оценке безопасности применения считается допустимым [10], то есть дальнейшее исследование обеих субстанций является целесообразным.

При гистологическом исследовании ткани печени у крыс экспериментальных групп (100%) наблюдалось неравномерное, умеренное полнокровие центральных вен и расширение синусоидных капилляров. Резкие (Me3) и умеренно выраженные (Me5) дистрофические изменения клеток сопровождались некрозами отдельных гепатоцитов. Описанные патоморфологические признаки характерны для токсического поражения органа легкой степени и ввиду большой регенеративной способности печеночной ткани являются, по-видимому, функциональными. Признаков необратимых (некротических) изменений не обнаружено (рис. 3).

При анализе биохимических маркеров токсического поражения печени в крови животных, получавших субстанции Me3 и Me5 в максимально переносимых дозах и эвтаназированных через 14 суток после однократного внутривенного вве-

дения, выявлено статистически значимое по сравнению с таковыми в контрольной группе увеличение уровня общего и конъюгированного билирубина, мочевины, гипопроteinемия; повышение активности АсАт, АлАт и уровень альбумина значительно отличается от контрольных значений ($p < 0,05$) только для субстанции Me5.

Выход внутриклеточных ферментов трансаминирования при воздействии Me5 (увеличение активности АсАт и АлАт на 25,3 и 31% соответственно) на организм может привести к снижению образования заменимых аминокислот и биосинтезу белка (10%). Увеличение уровня мочевины (21,9%) обусловлено, вероятно, катаболизмом белков при некрозе отдельных гепатоцитов. В обеих опытных группах отмечалось повышение общего билирубина в крови (II – на 27,9%, III – на 46,8%) с сохранением процесса конъюгирования.

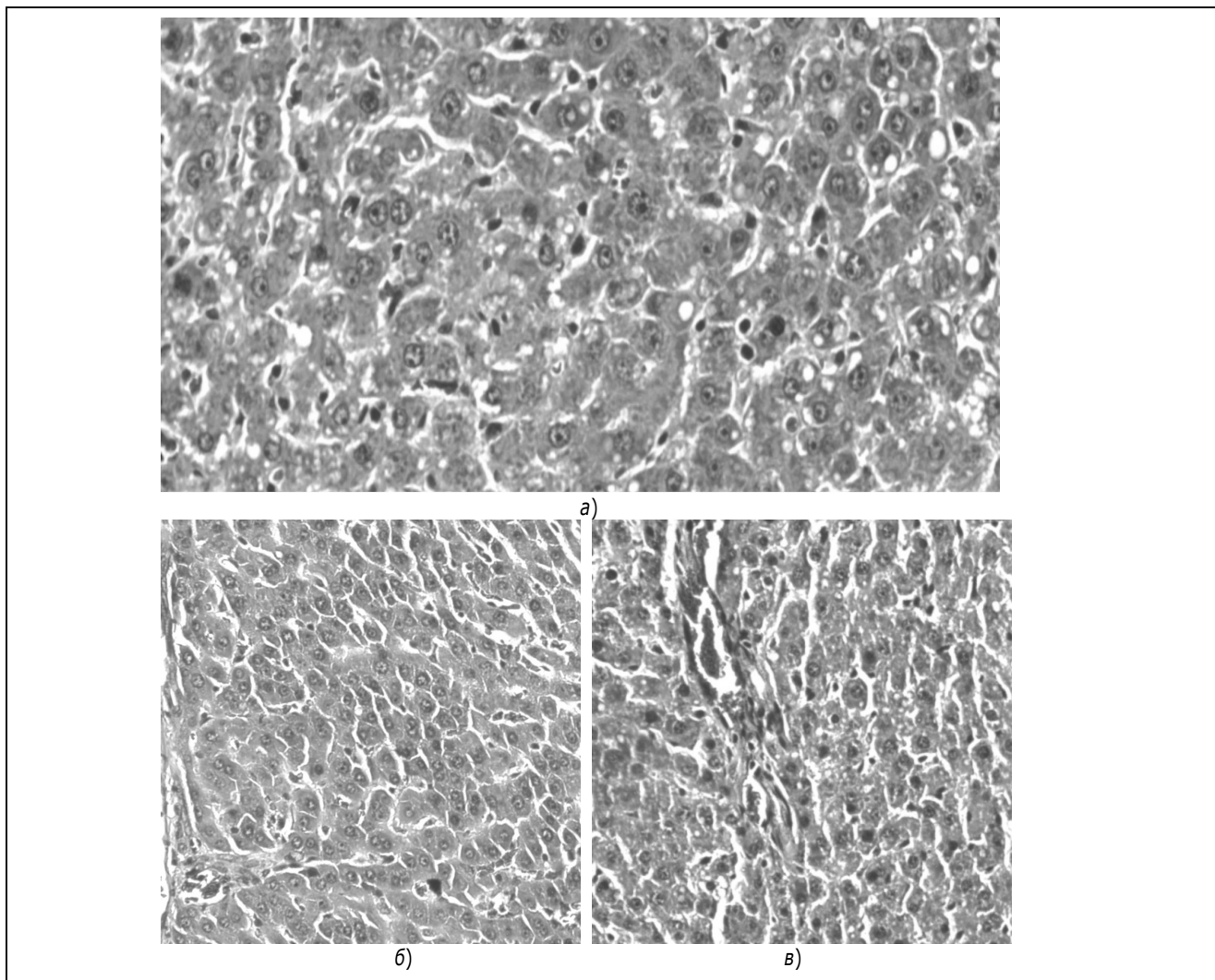


Рис. 3. Гистопатологическая картина ткани печени при введении Me3 и Me5 (окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 400$): а – группа I (контрольная); б – группа II опытная (ведение Me3, МПД = 2000 мг/кг); в – группа III опытная (введение Me5, МПД = 750 мг/кг)

Таблица. Биохимические показатели животных ($M \pm m$, p)

Показатель	Группа I, $n=10$ (контрольная – 1% раствор желатина)	Группа II, $n=10$ (опытная – Me3)	Группа III, $n=10$ (опытная – Me5)
Общий белок, г/л	$79,8 \pm 4,0$	$75,9 \pm 3,4$ $p < 0,05$	$68,4 \pm 3,7$ $p < 0,05$
Альбумин, г/л	$39,9 \pm 2,9$	$39,0 \pm 2,8$	$32,9 \pm 4,2$ $p < 0,05$
Мочевина, ммоль/л	$7,45 \pm 0,3$	$8,1 \pm 0,6$ $p < 0,05$	$9,08 \pm 0,3$ $p < 0,05$
Общий билирубин, мкмоль/л	$1,11 \pm 0,2$	$1,42 \pm 0,2$ $p < 0,05$	$1,63 \pm 0,12$ $p < 0,05$
Конъюгированный билирубин, мкмоль/л	$0,34 \pm 0,05$	$0,48 \pm 0,07$ $p < 0,05$	$0,64 \pm 0,07$ $p < 0,05$
АлАт, ед/л	$42,9 \pm 3,0$	$45,9 \pm 4,8$	$56,2 \pm 4,3$ $p < 0,05$
АсАт, ед/л	$64,8 \pm 3,3$	$70,4 \pm 5,72$	$81,1 \pm 9,88$ $p < 0,05$

Примечание: $p < 0,05$ – по отношению к контрольным значениям различие статистически значимо с вероятностью 95%.

Изменение биохимических маркеров белосинтетической, мочевинообразовательной и метаболической функции печени приведено в таблице.

Изучение гистологических и биохимических маркерных показателей изменения морфофункционального состояния гепатоцитов, описанные при приеме ООС Me3 и Me5, позволяют оценить степень тяжести ЛИПП.

По классификации по степени тяжести при однократном остром воздействии Me3 и Me5 повышение активности АлАт, уровень общего билирубина значительно меньше, чем значение верхней границы нормы показателя, умноженной на два, что позволяет отнести данные соединения к первой категории агентов, вызывающих легкую степень повреждения гепатоцитов [11]. Дистрофические изменения гепатоцитов вплоть до некробиоза и некроза отдельных клеток имеются в обеих опытных группах, что вызывает повышенную компенсаторную нагрузку на клетки, не поврежденные токсическим процессом. Процесс образования мочевины, синтеза белка и обезвреживания токсических веществ функционально сохранен.

Выводы

На основании полученных результатов проведенного исследования можно заключить, что

изучаемые кандидаты в ЛС противоопухолевой группы Me3 и Me5 в максимально переносимых дозах (2000 и 750 мг/кг соответственно) обладают минимальной гепатотоксичностью, что связано с введением в молекулу ООС фрагмента 2,6-дигрет-бутилфенола, обладающего протекторным действием [12]; морфофункциональные нарушения при однократном внутрижелудочном введении субстанций, как правило, заканчиваются саморазрешением, и, теоретически, они обратимы.

Благодарности

Наработка образцов оловоорганических соединений выполнена при поддержке РФФ (грант № 19-13-00084).

ЛИТЕРАТУРА

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2020; 239 с.
2. Azad A., Chang P., Deepika D., et al. Real world experience of drug induced liver injury in patients undergoing chemotherapy. J. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2018; 2(3):18.
3. Полунина Т.Е., Маев И.В. Лекарственный гепатит. Consilium medicum. Гастроэнтерология. 2008; 1:3–10.
4. Ивашкин В.Т., Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л. и др. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019; 29(1):101–131.

- Banti C.N., Hadjikakou S.K., Sismanoglu T., Hadjiliadis N. Anti-proliferative and antitumor activity of organotin (IV) compounds. An overview of the last decade and future perspectives. *J. Inorg. Biochem.* 2019; 194:114–152.
- Shpakovsky D.B., Banti C.N., Mukhatova E.M. et al. Synthesis, antiradical activity and in vitro cytotoxicity of novel organotin complexes based on 2,6-di-tert-butyl-4-mercaptophenol. *Dalton Trans.* 2014; 43:6880–6890.
- OECD Guideline for testing of chemicals. Acute Oral Toxicity –Fixed Dose Procedure No. 420. OECD Publishing, Paris, 2001.
- OECD, Test No. 425: Acute Oral Toxicity: Up-and-Down Procedure. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris, 2008. <https://doi.org/10.1787/9789264071049-en>
- Коняева К.Е., Мужикян А.А., Гуцин Я.А. и др. Методика вскрытия и извлечения органов лабораторных животных (крысы). *Лабораторные животные для научных исследований.* 2018; 2:71–92.
- Хабриев П.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М.: Медицина, 2005; 832 с.
- Aithal G.P., Watkins P.B., Andrade R.J., et al. Review. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2011; 89(6):806–815.
- Milaeva E.R., Tyurin V.Y., Gracheva Y.A. et al. Protective Effect of Meso-Tetrakis-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)porphyrin on the *In Vivo* Impact of Trimethyltin Chloride on the Antioxidative Defense System. *Bioinorg. Chem. Appl.* 2006; 2006:64927.

Поступила 2 апреля 2021 г.

ASSESSMENT OF THE HEPATOTOXIC POTENTIAL OF ORGANOTIN COMPOUNDS CONTAINING 2,6-DI-*TERT*-BUTYLPHENOL FRAGMENT

© Authors, 2021

M.A. Dodokhova

Ph.D. (Med.), Associate Professor, Department of Biomedicine and Neuroscience, and General and Clinical Biochemistry No. 2, Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)
E-mail: dodokhova@mail.ru

A.V. Safronenko

Dr.Sc. (Med.), Professor, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)
E-mail: andrejsaf@mail.ru

I.M. Kotieva

Dr.Sc. (Med.), Professor, Department of Pathological Physiology, Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)
E-mail: kukulik70@mail.ru

E.R. Milaeva

Dr.Sc. (Chem.), Professor, Department of Medicinal Chemistry and Fine Organic Synthesis, Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia)
E-mail: milaeva@med.chem.msu.ru

D.B. Shpakovsky

Ph.D. (Chem.), Senior Researcher, Department of Medicinal Chemistry and Fine Organic Synthesis, Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia)
E-mail: dmshpak@mail.ru

Yu.M. Makarenko

Ph.D. (Med.), Pathologic and Anatomical Bureau of the Russian Academy of Sciences (Rostov-on-Don, Russia)
E-mail: markovich1962@yandex.ru

V.G. Trepel

Ph.D. (Med.), Rostov-on-Don branch of the Federal State Budgetary Institution "IMCEUAOSMP" of Roszdravnadzor (Rostov-on-Don, Russia)
E-mail: vartantrepel.61@gmail.com

M.S. Alkhuseyn-Kulyaginova

Senior Laboratory Assistant, Department of Chemistry, Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)
E-mail: rita.kuljaginva@rambler.ru

The article is devoted to the *in vivo* study of the effect of organotin compounds containing 2,6-di-*tert*-butylphenol fragment on liver morpho-functional state. The aim of this study was to evaluate the biochemical and histological changes in the liver with a single intragastric administration of bis (3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxyphenylthiolate) dimethyltin (Me3) and (3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxyphenylthiolate) triphenyltin (Me5) to Wistar rats (female) at the maximum tolerated dose (MTD) of 2000 mg/kg and 750 mg/kg, respectively. It was found that the introduction of Me3 and Me5 do not cause significant structural changes in liver, and the disorders are of a functional

nature. The results of this work allow us to conclude that the hepatotoxicity of organotin compounds containing 2,6-di-*tert*-butylphenol is low, which opens up broad prospects for studying these compounds as candidates for antitumor drugs.

Key words: organotin compounds, hepatotoxicity, medicinal liver damage, antitumor drugs.

For citation: Dodokhova M.A., Safronenko A.V., Kotieva I.M., Milaeva E.R., Shpakovsky D.B., Makarenko Yu.M., Trepel V.G., Alkhuseyn-Kulyaginova M.S. Assessment of the hepatotoxic potential of organotin compounds containing 2,6-di-*tert*-butylphenol fragme. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2021;24(8):21–27. <https://doi.org/10.29296/25877313-2021-08-03>

REFERENCES

1. Sostojanie onkologicheskoy pomoshhi naseleniju Rossii v 2019 godu / Pod red. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, A.O. Shahzadovoj. M.: MNIIOI im. P.A. Gercena – filial FGBU «NIC radiologii» Minzdrava Rossii. 2020; 239 s.
2. Azad A., Chang P., Deepika D., et al. Real world experience of drug induced liver injury in patients undergoing chemotherapy. J. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2018; 2(3):18.
3. Polunina T.E., Maev I.V. Lekarstvennyj gepatit. Consilium medicum. Gastrojenterologija. 2008; 1:3–10.
4. Ivashkin V.T., Baranovskij A.Ju., Rajhel'son K.L. i dr. Lekarstvennye porazhenija pecheni (klinicheskie rekomendacii dlja vrachej). Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2019; 29(1):101–131.
5. Banti C.N., Hadjikakou S.K., Sismanoglu T., Hadjiliadis N. Anti-proliferative and antitumor activity of organotin (IV) compounds. An overview of the last decade and future perspectives. J. Inorg. Biochem. 2019; 194:114–152.
6. Shpakovsky D.B., Banti C.N., Mukhatova E.M. et al. Synthesis, antiradical activity and in vitro cytotoxicity of novel organotin complexes based on 2,6-di-*tert*-butyl-4-mercaptophenol. Dalton Trans. 2014; 43:6880–6890.
7. OECD Guideline for testing of chemicals. Acute Oral Toxicity -Fixed Dose Procedure No. 420. OECD Publishing, Paris, 2001.
8. OECD, Test No. 425: Acute Oral Toxicity: Up-and-Down Procedure. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris, 2008. <https://doi.org/10.1787/9789264071049-en>
9. Koptjaeva K.E., Muzhikjan A.A., Gushhin Ja.A. i dr. Metodika vskrytija i izvlechenija organov laboratornyh zhivotnyh (krysy). Laboratornye zhivotnye dlja nauchnyh issledovanij. 2018; 2:71–92.
10. Habriev R.U. Rukovodstvo po jeksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniju novyh farmakologicheskikh veshhestv. M.: Medicina, 2005; 832 s.
11. Aithal G.P., Watkins P.B., Andrade R.J., et al. Review. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. Clin. Pharmacol. Ther. 2011; 89(6):806–815.
12. Milaeva E.R., Tyurin V.Y., Gracheva Y.A. et al. Protective Effect of Meso-Tetrakis-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxyphenyl)porphyrin on the In Vivo Impact of Trime-thyltin Chloride on the Antioxidative Defense System. Bioinorg. Chem. Appl. 2006; 2006:64927.