طب‌نظامی
تابستان ۱۳۸۶، شماره ۹ (۲)
صفحات: ۸۸-۸۱

توصیف مقایسه‌ای تاثیر سلنیوم و ویتامین E بر زیر جمعیت‌های لنفوسیتی آسیب دیده از مایکوتوکسین T-2

مجید ریاضی پور[۱]* .Ph.D ، ناصر خسروشاهی[۲]** .M.Sc ، محمد دهقان منشادی[۲]** .M.Sc ، جعفر سلیمیان[۳]** .M.Sc ، محمدعلی عارف‌پور[۴]** .M.Sc ، محمدعلی افشاری[۵]*** .M.Sc ، رضا کچویی[۶]*** .M.Sc

*آدرس مکاتبه: * دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌ا... (عج) – مرکز تحقیقات بیولوژی مولکولی و گروه میکروبیولوژی – تهران – ایران*
** دانشگاه امام حسین(ع) – گروه علوم زیستی*
*** دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌ا... (عج) – مرکز تحقیقات بیولوژی مولکولی و مرکز تحقیقات بهداشت نظامی*

چکیده

هدف: مسمومیت با مایکوتوکسین T-2 باعث تغییر نسبت طبیعی برخی از لنفوسیت‌های خون محیطی موش می‌شود و مواد آنتی اکسیدان می‌توانند روند این تغییرات را تحت تاثیر قرار دهند. هدف این مطالعه مقایسه تاثیر دو آنتی اکسیدان معروف، سلنیوم و ویتامین E، بر روند اختلالات زیر جمعیتی ایجاد شده در لنفوسیت‌ها به دنبال مسمومیت با سم T-2 بوده است.

مواد و روش کار: تک دوز سم T-2 به مقدار ۲ میکروگرم بر کیلوگرم به یک گروه ۵ تایی موش تزریق و در زمان‌های مختلف پس از تزریق با استفاده از روش فلوسایتومتری لنفوسیت‌های خون محیطی آنها شمارش شد. سپس سم T-2 ، سولفیت سلنیوم یا ویتامین E در دو حالت همزمان و غیرهمزمان (به فاصله ۲۴ ساعت از سم) به چهارگروه جداگانه موش تزریق و پس از ۲۴ ساعت تغییر نسبت برخی از زیر جمعیت‌های لنفوسیتی در نمونه‌های خون محیطی مورد بررسی قرار گرفت.

نتایج: توزیع طبیعی زیر جمعیت‌های لنفوسیتی مورد مطالعه همگی تحت تاثیر سم T-2 قرار گرفت بطوری که پس از دریافت تک دوز تحت کشنده این سم، زیر جمعیت‌های $CD19^+$ و $CD8^+$ کاهش، و زیرجمعیت $CD4^+$ افزایش یافت. دریافت سلنیوم در هر دو حالت همزمان با دریافت سم T-2، و یا ۲۴ ساعت زودتر از آن، از کاهش زیرجمعیت $CD19^+$ جلوگیری نمود اما ویتامین E در هیچ یک از این دو حالت بر روند کاهش این زیر جمعیت تاثیرگذار نبود. سلنیوم وقتی همزمان با سم تزریق شد از افزایش زیر جمعیت $CD4^+$ بطور کامل جلوگیری نمود اما ویتامین E در این حالت کارائی نداشت. وقتی این دو آنتی اکسیدان ۲۴ ساعت قبل از توکسین دریافت شدند هیچکدام روند افزایش این زیر جمعیت را تحت تاثیر قرار ندادند. دریافت سلنیوم و ویتامین E در هر دو حالت، هنگام مسمومیت و قبل از آن، از کاهش زیرجمعیت $CD8^+$ جلوگیری کرد اگرچه سلنیوم در حالت غیر همزمان در مهار این عارضه کارائی کمتری

۱- استادیار- دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌ا...«عج»- نویسنده مسئول
۲- دانشجوی کارشناسی ارشد- دانشگاه امام حسین (ع)
۳- مربی - دانشگاه امام حسین (ع)
۴- کارشناس ارشد آزمایشگاه - دانشگاه امام حسین (ع)
۵- مربی - دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌ا...«عج»
۶- دانشجوی دکتری- دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌ا...«عج»

داشت.

نتیجه‌گیری: کارایی سلنیوم و ویتامین E در رفع عوارض جمعیتی لنفوسیت‌ها برحسب زمان استفاده و نیز نوع زیرجمعیت آسیب دیده متفاوت است و به نظر می‌رسد تزریق سلنیوم بلافاصله پس از مسمومیت با سم T-2 نسبت به دریافت آن قبل از مسمومیت نتایج بهتری فراهم می‌کند اما سودمندی ویتامین E وقتی بیشتر است که قبل از مسمومیت دریافت شود.

واژگان کلیدی: سلنیوم، ویتامین E، سم T-2، لنفوسیت، مایکوتوکسین

مقدمه

ترایکوتسن‌ها (Trichothecenes) گروه بزرگی از سموم قارچی هستند که بوسیله قارچ‌های مختلف از جمله جنس‌های فوزاریوم (Fusarium)، میروتسیوم (Myrothecium)، استاکی بوتریس (Stachybotrys) در محصولات کشاورزی و فرآورده‌های آنها تولید و انسان و حیوانات مختلف را در معرض مسمومیت قرار می‌دهند. سم T-2 قوی‌ترین عضو خانواده تریکوتسن‌ها محسوب می‌شود [۱]. این سم می‌تواند از طریق خوراکی، استنشاقی، و پوستی وارد بدن انسان و حیوان شود و بر حسب راه ورود و مقدار دریافت عوارض مختلف از جمله التهاب پوست، اسهال، هموراژی، استفراغ، اختلالات عصبی، تضعیف مغز استخوان و اختلال در سیستم ایمنی ایجاد نماید. این توکسین به دلیل عوارض شدید و متعدد به عنوان یکی از ابزارهای جنگ بیولوژیک نیز به حساب می‌آید [۲].

سیستم خون ساز بدن از جمله ارگان‌ها ی بسیار حساس به سم T-2 محسوب می‌شود و اختلال خونی که با ترومبوسیتوپنی و لوکوپنی مشخص می‌شود نشانه‌ای است که در مسمومیت‌های ناشی از همه ترایکوتسن‌ها دیده می‌شود [۳]. اختلالات خونی ناشی از مسمومیت با تریکوتسن‌ها به مهار هماتوپوئیز در اثر این سموم مربوط می‌شود [۱] و مطالعات درون تنی (In Vivo) نشان داده است که سم T-2 در موش، رت و گربه عمل خون‌سازی را مختل می‌کند و کاهش شدید تعداد گلبول‌های سفید خونی را به دنبال دارد [۴]. سنجش‌های برون تنی (In Vitro) نیز اثبات کرده است که تریکوتسن‌ها در غلظت‌های پائین یک اثر سمی قوی بر روی پیش سازهای لوکوسیت و پلاکت دارند اما سلولهای در گردش نسبت به سلولهای پیش ساز به این سموم حساسیت کمتری دارند [۵]. علاوه‌بر مغز استخوان دیگر بخشهای مرتبط با سیستم ایمنی از جمله طحال، تیموس، غدد لنفاوی و پلاکهای پیر نیز تحت تاثیر سم T-2 قرار می‌گیرند که به نوبه خود باعث تغییر نسبت طبیعی سلولهای ایمنی بویژه سلولهای لنفوسیت B و T می‌شود که می‌تواند به عدم تعادل در تنظیم پاسخ‌های ایمنی منجر گردد [۶ ، ۷].

مکانیسم مختلفی برای اثرات سوء سم T-2 به اثبات رسیده است. پراکسید کردن لیپیدها Lipid peroxidation به عنوان یکی از مکانیسم‌ها مطرح است و مطالعه کبد [۸]، اریتروسیت‌های موش [۹] و نیز رده‌های مختلف سلولی [۱۰] افزایش پراکسیداسیون لیپیدی را به عنوان یک مکانیسم قوی برای سیتوتوکسیسیته سم T-2 تائید نموده است [۱]. همچنین مطالعات نشان داده است که پیش درمانی با مواد آنتی اکسیدان نظیر اسکوربیک اسید [۱۱]، ویتامین E [۱۲] و سلنیوم [۱۳] سمیت حاد این مایکوتوکسین را کاهش می‌دهند که احتمالا به پیشگیری این مواد از پراکسیداسیون لیپیدها مربوط می‌شود.

مطالعه قبلی ما نشان داده بود که سم T-2 وقتی در دوز تحت کشنده به موش تزریق شود باعث تغییر در نسبت طبیعی لنفوسیت‌های خونی می‌شود و دریافت برخی از آنتی اکسیدانها می‌تواند این تغییرات را متاثر سازد [۱۴]. هدف از مطالعه حاضر آن است تا اثر دو آنتی اکسیدان معروف یعنی سلنیوم و ویتامین E بر روند تغییرات جمعیتی که در اثر سم T-2 در لنفوسیت‌های خون ایجاد می‌شود را در شرایط درون تنی مورد مقایسه قرار دهد.

مواد و روش کار

موش: موشهای سوری نر به وزن ۲±۲۰ گرم و سن ۸-۶

هفته از انستیتو رازی کرج تهیه و به گروه‌های ۵ تـایی تقـسیم شدند.

سم T-2: استوک سم T-2 (شـرکت سـیگما) در اتـانول و سـرم فیزیولوژی (۹ به ۱) حل و تا زمان استفاده در دمـای ۲۰ – درجـه نگهداری شد. دوز تحت کشنده (۲ میکروگرم بر کیلوگرم) با رقیق کردن استوک در سـرم فیزیولـوژی تهیـه و بـه گروههـای مـوش تزریق شد.

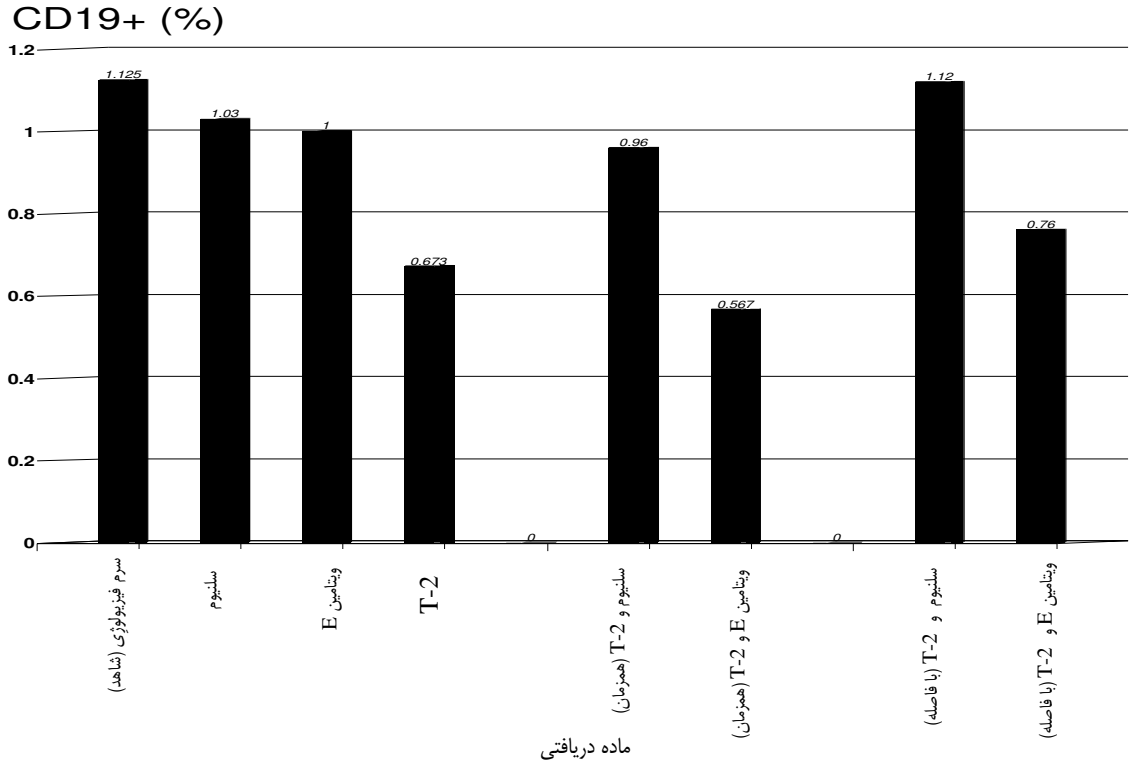
سلنیوم: سلنیت سدیم (شرکت مرک) در سرم فیزیولوژی حل و با دوز ۳ mg/kg در حجم نهایی ۰/۵ میلی لیتر از طریق صـفاقی تزریق شد.

ویتامین E: شکل تزریقی ویتامین E (شرکت داروسـازی اسـوه) با استفاده از روغن آفتاب‌گردان و سرم فیزیولـوژی رقیـق و بـا دوز ۱۴/۳ mg/kg در حجم نهایی ۰/۵ میلی لیتر از طریق صـفاقی بـه گروهای موش تزریق شد.

فلوسایتومتری: خون محیطی از گوشه چشم گروههای موش تست و شاهد در لوله حاوی ضد انعقاد جمع‌آوری و بـرای نـشاندار کردن زیرجمعیت‌های لنفوسیتی، بمدت ۳۰ دقیقه با آنتی‌بادی‌های منوکلونال موشی کونژوگه شده با FITC (شرکت سروتک) انکوبـه می‌گردید. سپس حجم معینی از نمونه خون به دستگاه فلوسایتومتر تزریـق و لنفوسـیت‌هـای $CD19^+$ ، $CD4^+$ ، و $CD8^+$ آن شمارش شد.

روش آماری: اطلاعات بدست آمده با نرم افزار INSTATA آنالیز شد. $P < ۰/۰۵$ برای معنی‌دار بودن اختلافات در نظـر گرفتـه شد.

وجـود اخـتلاف بـین گـروه‌هـای مـوش بـا آنـالیز واریـانس یـک طرفه بررسی گردید و از آزمون نسبت برای بررسی اخـتلاف بـین درصـد زیـر جمعیـت‌هـای لنفوسـیتی گروههـای مختلـف مـوش استفاده شد.



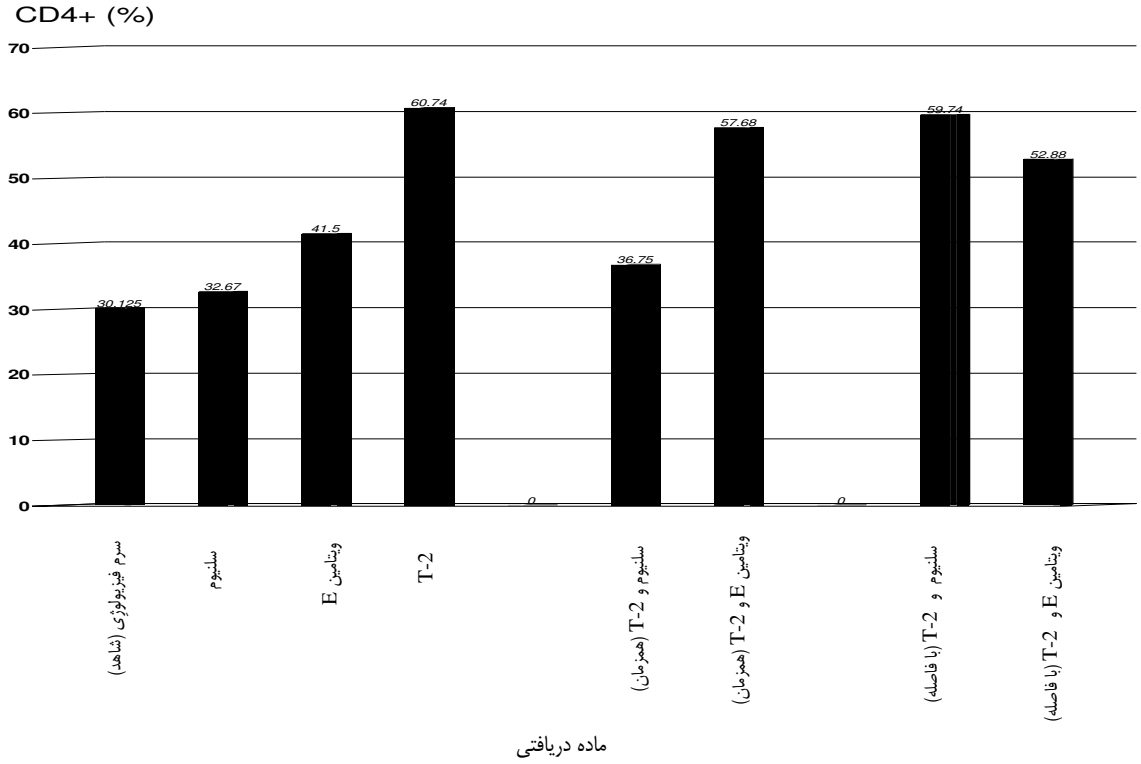
نمودار ۱: توزیع لنفوسیت‌های +CD19 در خون محیطی موش پس از دریافت صفاقی توکسین T-2 ، سلنیوم ، یا ویتامینE . تزریق سلنیوم : 3mg/kg ، ویتامینE : 14.3mg/kg ، و توکسین2mg/kg: T-2 به تنهایی (از چپ : به ترتیب ستون‌هـای ۲ ،۳، ٤) ، همزمـان بـا توکـسین (ستون‌های ۵ و ٦)، و یا ۲٤ ساعت قبل از توکسین (ستون‌های ۷ و ۸) انجام شده است.

نتایج

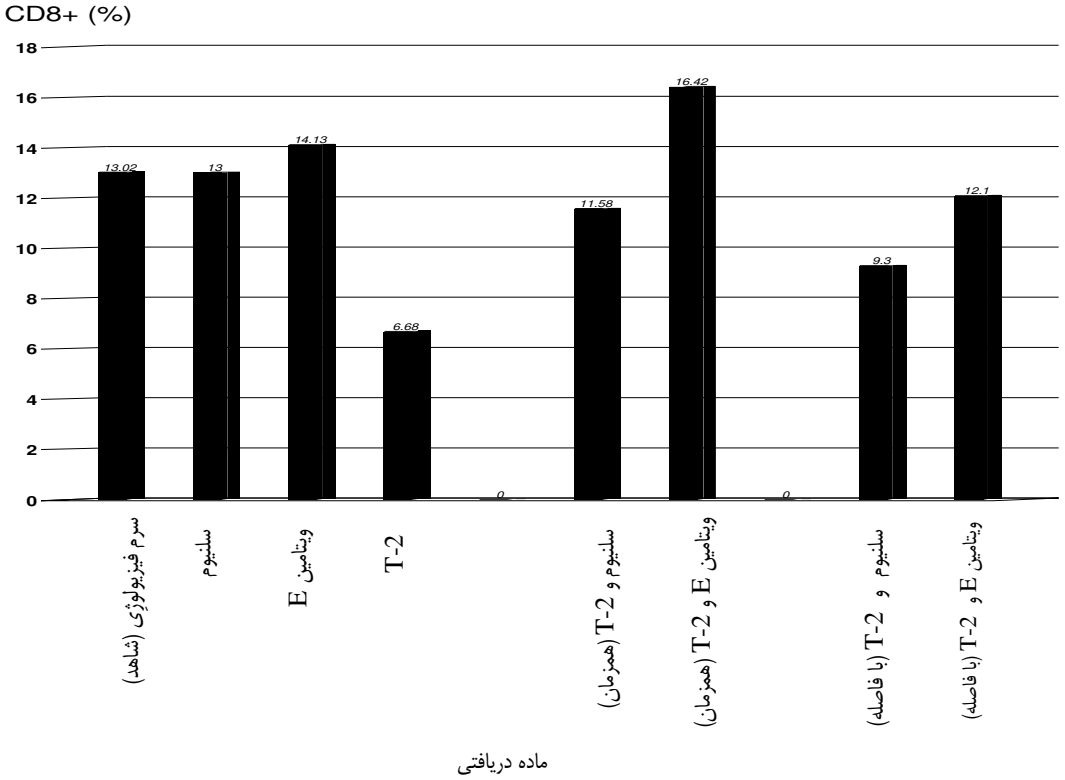
نمودارهای ۱، ۲، و ۳ به ترتیب تاثیر دریافت ویتامین E و سلنیوم بر نسبت لنفوسیت‌های $CD19^+$، $CD4^+$ ، و $CD8^+$ را نمایش می‌دهد.

نتایج نشان داد که دریافت سم T-2 جمعیت $CD19^+$ را کاهش داده است. اما سلنیوم و ویتامینE به تنهایی تاثیری بر این جمعیت نداشته‌اند. سلنیوم در هر دو حالت تزریق همزمان و یا به فاصله ۲۴ ساعت از سم از کاهش جمعیت $CD19^+$ جلوگیری کرده است. اما ویتامین E در هیچیک از این دو حالت موثر نبوده است (نمودار۱). دریافت سم T - 2 جمعیت $CD4^+$ را بشدت افزایش می‌دهد (P< ۰/۰۰۰۱) . اما دریافت سلنیوم بر شمارش نرمال این جمعیت بی تاثیر است. اگر چه ویتامین E به تنهایی افزایش جزئی جمعیت $CD4^+$ را باعث شده است اما این افزایش از نظر آماری اهمیت ندارد. درحالت تزریق همزمان، سلنیوم از افزایش این جمعیت ممانعت نموده (P<۰/۰۰۰۱) اما در این حالت ویتامین E بی تاثیر بوده است. در حالت تزریق غیر همزمان، سلنیوم و ویتامین E هیچکدام بر روند افزایش این جمعیت$CD4^+$ موثر نبوده اند (نمودار ۲). دریافت T-2 جمعیت $CD8^+$را بشدت کاهش داده است (P<۰/۰۰۰۱). اما سلنیوم یا ویتامین E بر شمارش این جمعیت بی تاثیر بوده اند.

وقتی سلنیوم همزمان با T-2 تزریق شد ازکاهش جمعیت $CD8^+$ جلوگیری نمود. در این حالت با دریافت ویتامین E نیز نه تنها از کاهش این جمعیت جلوگیری شده است حتی نسبت آن از حد نرمال بالاتر رفته است (P=۰/۰۲۰۰).



نمودار ۲: توزیع لنفوسیت‌های +CD4 در خون محیطی موش پس از دریافت صفاقی توکسین T-2 ، سلنیوم ، یا ویتامینE . تزریق سلنیوم : 3mg/kg ، ویتامینE : 14.3mg/kg ، و توکسین2mg/kg: T-2 به تنهایی (از چپ : به ترتیب ستون های ۲ ،۳، ٤) ، همزمان با توکسین (ستونهای ٥ و ٦)، و یا ٢٤ ساعت قبل از توکسین (ستونهای ۷ و ۸) انجام شده است.



نمودار ۳ : توزیع لنفوسیتهای CD8+ در خون محیطی موش پس از دریافت صفاقی توکسین T-2 ، سلنیوم ، یا ویتامینE . تزریق سلنیوم : 3mg/kg ، ویتامینE : 14.3mg/kg ، و توکسین T-2 :2mg/kg به تنهایی (از چپ : به ترتیب ستون های ۲ ،۳، ٤) ، همزمان با توکسین (ستونهای ٥ و ٦)، و یا ٢٤ ساعت قبل از توکسین (ستونهای ۷ و ۸) انجام شده است.

دریافت سلنیوم ۲۴ ساعت قبل از تزریق T-2 ازکاهش جمعیت $CD8^+$ تا حد معنی داری جلوگیری نموده (P=۰/۰۲) اما آن را به حد نرمال نرسانده است. بطوری که افت میانگین جمعیت $CD8^+$ در این حالت هنوز با گروه شاهد اختلاف معنی‌دار دارد (P=۰/۰۱). ویتامین E در این حالت موثر بوده، کاهش این جمعیت را جبران نموده است (P=۰/۰۰۰۲) (نمودار۳).

بحث

بسیاری از سلول‌های بدن از جمله سلول‌های سیستم ایمنی تحت تاثیر سم T-2 قرار می‌گیرند بطوری که پس از مسمومیت با این سم برخی از زیرجمعیت‌های لنفوسیتی کاهش و برخی افزایش می‌یابند [۶،۱۵] . لنفوسیت‌ها نقش اساسی در تنظیم سیستم ایمنی دارند و هر گونه تغییر در نسبت طبیعی این سلول‌ها می‌تواند تعادل دستگاه دفاعی بدن را دچاراختلال نماید. باتوجه به عوارض شناخته و ناشناخته که بدنبال به هم خوردن تعادل ایمنی ایجاد می‌شود لازم است تا حد امکان از بروز تغییر در جمعیت طبیعی سلول‌های ایمنی پیشگیری نمود و در صورت بروز هرچه سریعتر آن را به حالت طبیعی باز گرداند. مطالعه حاضر نیز با این هدف انجام شد تا کارایی سلنیوم و ویتامین E را در بهبود عوارض ایجاد شده در جمعیت لنفوسیت‌ها که به دنبال مسمومیت با سم T-2 ایجاد می‌شود مورد ارزیابی قرار دهد.

طبق اطلاعات ما در مورد تغییر زیرجمعیت‌های لنفوسیتی در اثر دریافت سم T-2 بر روی خون محیطی موش مطالعه‌ای انجام نشده بود. بنابراین در مطالعه حاضر از دوز تحت کشنده، یعنی بالاترین دوزی که برای موش قابل تحمل بود استفاده شد تا تغییرات احتمالی در زیرجمعیت‌های لنفوسیتی در حد ماکزیمم خود بروز نماید. نتایج ما نشان داد که ۲۴ ساعت پس از تزریق تک دوز تحت کشنده سم T-2 بیشترین تغییر در نسبت لنفوسیت‌های

$CD4^+$ اتفاق افتاده، شمارش آن حدود صد درصد افزایش می‌یابد و زیرجمعیت‌های $CD8^+$ و $CD19^+$ به ترتیب با ۴۷ و ۴۰ درصد کاهش در رده بعدی قرار می‌گیرند. مطالعات متعدد تفاوت حساسیت گونه‌های مختلف حیوانات به سم T-2 را نشان داده است [۲]. همچنین همه سلول‌های یک حیوان به یک نسبت تحت تاثیر این سم و دیگر اعضای خانواده تریکوتسن قرار نمی‌گیرند و این سم بر رده‌های مختلف سلولی تاثیر متفاوتی دارد [۱،۱۶]. بنابراین افزایش جمعیت بعضی از لنفوسیت‌ها و کاهش بعضی دیگر ممکن است به اختلاف حساسیت آنها یا پیش‌سازهای آنها به این سم مربوط باشد [۵].

ما سلنیوم و ویتامین E را نیز در بالاترین دوز ممکن مورد استفاده قرار دادیم تا تاثیر آنها در حداکثر ممکن بروز نموده، از نظر دور نماند. بدیهی است بعلت ایجاد مسمومیت در حیوان نمی‌توان از این مقادیر در چندین نوبت استفاده نمود. نتایج ما نشان داد که دریافت سلنیوم در هر دو حالت همزمان با سم T-2 و یا ۲۴ ساعت زودتر از آن، از کاهش زیرجمعیت $CD19^+$ جلوگیری می‌نماید اما ویتامین E در هیچ یک از این دو حالت بر روند کاهش این زیر جمعیت تاثیرگذار نیست. با توجه به این که زیرجمعیت $CD19^+$ عهده دار تولید آنتی بادی است می‌توان انتظار داشت که با کاهش تعداد آن تیتر ایمنوگلوبولین‌ها پائین آمده، ضعف پاسخ‌های ایمنی را باعث گردد.

سلنیوم وقتی همزمان با سم تزریق شد از افزایش زیر جمعیت $CD4^+$ بطور کامل جلوگیری نمود اما ویتامین E در این حالت کارائی نداشت. در حالت غیر همزمان هیچ یک از این دو آنتی اکسیدان از افزایش این زیرجمعیت ممانعت نکردند. بنابر این در این مورد فقط تزریق همزمان سلنیوم اثر مهاری داشته است و دریافت ویتامین در هر صورت بی‌تاثیر بوده است. دریافت سلنیوم و ویتامین E در هر دو حالت، هنگام مسمومیت و قبل از آن، از کاهش زیرجمعیت $CD8^+$ جلوگیری کرد اما سلنیوم در حالت غیرهمزمان در مهار این عارضه کارائی کمتری داشت.

اکسیداسیون لیپیدهای غشاء یکی از عوارضی است که در اثر سم T-2 ایجاد می‌شود [۲] و سلنیوم به عنوان یک آنتی اکسیدان احتمالا با پیشگیری از پراکسیداسیون لیپیدها از عوارض این سم می‌کاهد [۱۷]. به نظر می‌رسد که ویتامین E علاوه بر خاصیت آنتی اکسیدانی [۱۸] که به کاهش عوارض سموم کمک می‌کند بطور غیر مستقیم در افزایش برخی از جمعیت‌های سلولی نیز نقش دارد [۱۹]. بنابراین اختلافات مشاهده شده در پاسخ به دریافت ویتامین E یا سلنیوم ممکن است به تفاوت قدرت آنتی اکسیدانی این دو ماده و نیز دیگر عملکردهای شناخته شده و ناشناخته آنها در شرایط درون تنی مربوط باشد.

نتیجه اینکه کارایی سلنیوم و ویتامین E در رفع عوارض جمعیتی لنفوسیت‌ها برحسب زمان استفاده از این آنتی‌اکسیدانها و نیز نوع زیرجمعیت آسیب دیده متفاوت خواهد بود و در مجموع به نظر می‌رسد که تزریق سلنیوم بلافاصله پس از مسمومیت با سم T-2 نسبت به دریافت آن قبل از مسمومیت نتایج بهتری فراهم می‌کند اما سودمندی ویتامین E وقتی بیشتر است که قبل از مسمومیت دریافت شود.

نتیجه‌گیری

نتایج بدست آمده در این مطالعه اطلاعات اولیه محسوب می‌شوند و برای کاربردی کردن آنها لازم است مطالعات دیگری طراحی شوند تا تاثیر دوزهای مجاز سلنیوم و ویتامین E بر اصلاح تعادل لنفوسیت‌ها مورد بررسی قرار گیرد. ما تک دوز این دو ماده را در دو حالت تزریق همزمان و به فاصله ۲۴ ساعت از سم T-2 برای بررسی آثار مثبت آنها مورد استفاده قرار دادیم. با توجه به ماهیت این مطالعه که بررسی مقدماتی محسوب می‌شود این امر توجیه‌پذیر است. لذا پیگیری و ادامه تحقیق حاضر در مورد استفاده از دوزهای مختلف سلنیوم و ویتامین E و نیز زمانهای تزریق متفاوت جهت بررسی هر چه بیشتر اثرات بازدارندگی آنها بر عوارض سوء سم T-2 پیشنهاد می‌گردد.

منابع

1- G Drean Le, Auffret M, Batina P, Arnold F, Sibiril Y, Arzur D, Parent-Massin D. Myelotoxicity of trichothecenes and apoptosis. Toxicology in Vitro 2005; 19(8): 1015-1024.

2- Robert W, Wannemacher JR, Stanley L. Wienerw, Trichothecene Mycotoxins, in Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare, TMM Publications 1997.

3- Parent-Massin D, Parchment R. Hematotoxicity of mycotoxins, Revue de médecine vétérinaire 149 1998; 591–598.

4- Ohtani K, Nanya T, Aoyama Y, Matsunami Y, Sekijima M, Kawamura O, Ohtsubo K, Ueno Y, Recombinant human granulocyte colony stimulating factor accelerate regeneration after T-2 toxin-induced hematopoietic injury and lessens lethality in mice. The Journal of Toxicological Sciences 1993; 18: 155–166.

5- Froquet R, Arnold F, Batina P, Parent-Massin D. Do trichothecenes reduce viability of circulating blood cells and modify haemostasis parameters?. Mycopathologia 2003; 156: 349–356.

6- Beasley VR. Phamacokinetics of the trichothecene mycotoxin, T-2 toxin, in swine and cattle. Toxicon 1986; 21: 13-23.

7- Khachatorian J. Food Chem Toxicol 1986; 24(4): 311-7.

8- Vila B, Jaradat ZW, Marquardt RR, Frohlich AA. Effect of T-2 toxin on in vivo lipid peroxidation and vitamin E status in mice, Food and Chemical Toxicology 2002; 40: 479–486.

9- Keshavarz SA, Memarbashi A, Balali M. Preventive effect of selenium on T-2 toxin membrane toxicity, Advances in Experimental Medicine and Biology 2001; 500: 463–466.

10- Shokri F, Heidari M, Gharagozloo S, Ghazi-Khansari M. In vitro inhibitory effects of antioxidants on cytotoxicity of T-2 toxin, Toxicology 2000; 146: 171–176.

11- Masood A, Ranjan KS. Cumulative effect of vitamin C and T-2 toxin on clinical abnormalities in guinea pigs (Cavea cavea). Biomed Lett 1994; 49(195): 213–217.

12- Kravchenko LV, Kranauskas AE, Dzhaparidze LM, Avreneva LI, Spirichev VB. Effect of different supplies of vitamin E on biochemical changes in T-2 mycotoxicosis in rats. Vopr Med Khim. 1986; 32(6): 99–103.

13- Tutelyan VA, Kravchenko LV, Kuzmina EE, Avrenieva LI, Kumpulainen JT. Dietary selenium protects against acute toxicity of T-2 toxin in rats. Food Addit Contam 1990; 7(6): 821–827.

۱۴- خسرو شاهی ن، ریاضی پور م، سلیمیان ج، عارف پور م. مطالعه نقش ویتامین E در کاهش اثرات سم T-2 بر جمعیت لنفوسیتی با استفاده از روش فلوسایتومتری. مجله علوم پایه دانشگاه الزهرا(س) ۱۳۸۴، جلد ۱۸ ، شماره ۳: ۱۶-۲۴.

15- Rosenstein Y. Immunosuppressive activity of Fusarium toxins. Effects on antibody synthesis and skin grafts of crude extracts of T– 2 toxin and diacetoxyscirpenol. Immunology 1979; 36: 111-118.

16- Yang GH, Jarvis BB, Chung YJ, Pestka JJ. Apoptosis induction by the satratoxins and other trichothecene mycotoxins: relationship to ERK, p38 MAPK, and SAPK/JNK activation, Toxicology and Applied Pharmacology 2000; 164: 149–160.

۱۷– معمارباشی ع. مطالعه اثر سلنیم در پیشگیری از همولیز ناشی از T-2 توکسین. دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران. پایان‌نامه کارشناسی ارشد، ۱۳۷۱.

18- Moriguchi S, Muraga M., Vitamin E. Immunity Vitam Horm 2000; 59: 305-36.

19- Moriguchi S. The role of vitamin E in T-cell differentiation and the decrease of cellular immunity with aging. Biofactors 1998; 7(1-2): 77-86.