

## Parathion을 投與한 Rat의 血清, 脊髓 및 腦 Cholinesterase 活性度の 變動 調査

都在哲 · 李昌雨 · 孫載權 · 鄭宗植

慶尙北道家畜衛生試驗所東部支所

## Changes in the Activities of Cholinesterase in Serum, Brain and Spinal cord Injection of Parathion in Rats

Jae-Cheul Do, Chang-Woo Lee, Jae-Kweon Son, Jong-Sik Chung

Eastern Branch of Kyongbuk Veterinary Service Laboratory

### Abstract

Parathion is widely used in agriculture, but it is highly toxic and now clear that parathion behaves like a cholinergic drug by inhibiting the enzyme cholinesterase.

In order to know acute toxicity and the changes of cholinesterase activity according to time lapsed in Sprague-Dawley rats injected single with half dose to LD<sub>50</sub> of parathion, cholinesterase activities in serum, spinal cord, whole brain and median lethal dose between sex difference were investigated.

The results obtained were summerized as follows ;

1. LD<sub>50</sub> values of parathion given intraperitoneally to male and female rats were 10.5mg / kg (95% confidence limits, 6.6-16.8mg / kg) and 3.3mg / kg (95% confidence limits, 1.9-5.6mg / kg).
2. The inhibition rate of cholinesterase activities in serum of parathion-injected rats according to time lapsed were peakly decreased to 35.4% (male) and 32.4% (female) after 1 hour in comparison to control group, but cholinesterase activities were completely recovered after 48 hours.
3. The inhibition rate of cholinesterase activities in spinal cord of parathion-injected rats according to time lapsed were peakly decreased to 31.1% (male) and 36.3% (female) after 30 minutes in comparison to control group, but cholinesterase activities were completely recovered after 48 hours.
4. The inhibition rate of cholinesterase activities in whole brain of parathion-injected rats according to time lapsed were peakly decreased to 32.2% (male) and 42.6% (female) after 1 hour in comparison to control group, but cholinesterase activities were completely recovered after 48 hours.

**Key words** : Parathion, LD<sub>50</sub>, Cholinesterase activity

### 緒 論

有機磷劑는 獨逸에서 처음으로 殺蟲劑 TEPP (Tetraethyl Pyrophosphate)가 開發되어 使用되던 중 2次 大戰時에는 Tabun(ethyl N-dimethyl phos-

phoamidocyanidate), Salin(isopropyl methyphosphorofluoridate) 등과 같이 化學武器로까지 應用하게 됨으로서 全世界的으로 널리 알려지게 되었다.<sup>1,2</sup>

<sup>3)</sup> 처음 開發된 TEPP는 매우 效果的인 殺蟲劑이긴

하지만 쉽게加水分解되고 動物에 매우 毒性이 強했기 때문에 農業用으로 使用하는데 不適當하여, 1944년 Schrader에 의해 보다 安靜되고 揮發性이 弱한 parathion(O-O-dimethyl O-p-nitrophenyl phosphorothioate) 이 만들어졌고 이어 지금까지 94種類의 有機磷 殺蟲劑가 開發 使用되고 있으며 이중 parathion과 malathion 등이 一般農家에서 흔히 使用되고 있다.<sup>2·4·5)</sup>

parathion은 強한 cholinesterase의 抑制劑로 殺蟲力이 매우 優秀한 반면에 사람과 家畜에도 심한 中毒<sup>6·7·8·9·10)</sup>을 일으키므로 使用時 嚴格한 注意가 필요하다. 人畜에 있어서 parathion에 의한 中毒은 보통 吸入이나 皮膚를 통한 吸收 또는 汚染된 牧草 및 果實類를 攝取함으로써 發生한다<sup>8·9·10·11·12)</sup>. cholinesterase 가 抑壓되어 神經組織의 cholinergic receptor 에 acetylcholine이 過重 蓄積되어 cholinergic system의 심한 興奮을 招來하여 胃腸 運動障礙, 氣管支收縮, 심하면 呼吸麻痺로 死亡하게 된다.<sup>1·2·5·6)</sup>

1949년 Dubois 등<sup>13)</sup>은 rat에 대한 parathion 毒性實驗에서 經口的 毒性은 腹腔內 投與時 毒性의 50%이며, male rat에 5mg/kg을 腹腔內로 投與한 後 時間經過別로 腦 및 血清 cholinesterase 活性度の 回復率을 調査하였고, 1951년 Barnes 및 Denz도<sup>14)</sup> parathion이 혼합된 飼料를 rat에 投與한 후 慢性毒性을 調査한 結果 암컷이 수컷보다 더욱 敏感했으며, 1963년 Brodeur 및 Dobois는<sup>15)</sup> 有機磷劑에 대한 比較 毒性實驗에서 어린 rat가 성숙한 rat보다 더욱 敏感하다고 보고한 바 있다.

이와같이 parathion은 強力한 cholinesterase 抑制劑로서 體內에 投與되는 經路와 投與되는 量에 따라서 毒性 정도에 差異가 있음을 알 수 있으며, 지금까지 각종 有機磷劑別로 急性 및 慢性毒性 정도와, 有機磷劑로 인한 cholinesterase 活性度の 抑制率과 回復率에 대해 많은 研究가 行해지고 있는 실정이다.<sup>16·17·18)</sup>

이에 著者는 parathion에 대한 rat의 急性毒性量을 調査하고 亞急性 毒性量에 該當하는 parathion을 rat 腹腔內로 注射하여 時間 經過別로 血液 및 神經組織內 cholinesterase 活性度の 抑制率과 回復率을 調査하여 家畜의 有機磷 殺蟲劑로 인한 中毒 診斷의 基礎資料로 活用하고자 본 實驗을 遂行하였다.

## 材料 및 方法

**實驗動物** : 生後 15-20週된 體重 250~300g의 健康한 Sprague-Dawley 系 rat 수컷 63마리 암컷 55마리를 選拔하여 急性毒性實驗에 64마리를 使用하고 cholinesterase 活性 抑制 및 回復率 實驗에 54마리를 使用하였으며, 飼料는 市販 어린 송아지용 펠렛 飼料(고려산업주식회사 제품)로 無制限 給食케 하였다.

## 實驗群 配置 및 藥劑投與

急性毒性實驗—수컷 36마리를 4마리씩 9개群으로 나누었으며, 암컷은 28마리를 7개群으로 나누어 性別로 LD<sub>50</sub>을 求하였다.

## Cholinesterase 活性度 抑制率 및 回復率 實驗

암수별로 각각 27마리씩 나누어 LD<sub>50</sub>의 50%에 該當하는 parathion(수컷 5.2mg/kg, 암컷 1.65mg/kg)을 1회 腹腔內로 投與한 後 對照群, 30분, 1시간, 2시간, 4시간, 8시간, 24시간, 48시간, 72시간 經過別로 3마리씩 9개群으로 나누어 試驗하였다.

**試料採取** : Cholinesterase 活性度の 抑制率과 回復率을 調査하기 위하여 各群別로 該當 時間이 經過한 즉시 Ethyl ether로 吸入 麻酔시킨 후 後帶靜脈에서 採血하여 凝固시킨 후 3,000rpm에서 10분간 遠心하여 血清을 分離하였으며 각 개체별로 腦 및 脊髓를 採取하여 分析時까지 -20℃에서 保管하였다.

**檢査項目 및 方法** : 檢査項目으로는 우선 rat는 急性毒性量을 調査하기 위하여 腹腔內 注射時 parathion의 LD<sub>50</sub>를 性別로 測定하였으며 이 LD<sub>50</sub>을 基準으로 parathion 投與濃度を 定하여 時間經過別로 血清 및 腦, 脊髓의 神經組織內의 cholinesterase 活性度を 測定하였으며 檢査方法은 다음과 같다.

LD<sub>50</sub>測定 : Sprague-Dawley rat의 腹腔內 注射時 急性毒性을 調査하기 위하여 Litchfield-Wilcoxon 法<sup>19)</sup>에 의하여 性別로 LD<sub>50</sub>과 이에 따른 95% 信賴 限界를 求하였다.

Cholinesterase 活性度 測定 : 1973년 Ellman 反應을 變用한 Dietz 等<sup>20)</sup>의 方法에 따라 다음과 같이 實施 하였다. 各 個體의 腦 및 脊髓는 10<sup>-2</sup> M phosphate buffer로 均質化시킨 후 腦 및 脊髓의 均質液과 血清을 各各 0.423mM DTNB(5,5 dithiobis-2-nitrobenz oic acid)와 20mM PTCl(propionylthiocholin iodide) 混合液에 加한 후 腦 및 脊髓는 30분 동안, 血清을 3분 동안 37℃에서 incubation하여 0.5% Quidine sulfate 1ml를 加하여 混合한 後 5분 이내 410nm에서 Cecil Model CE393 spectrophotometer로 吸光度를 測定하여 cholinesterase 活性度を 求하였다.

## 結 果

parathion에 대한 急性毒性 : Sprague-Dawley系 rat 수컷 36마리를 4마리씩 9개群으로 나누고 암컷 28마리도 4마리씩 7개群으로 나누어 Litchfield-Wilcoxon 法에 따라 LD<sub>50</sub>을 測定한 結果, 표1과 표2에서 보는 바와 같이 수컷은 10.5mg / kg으로 95% 信賴限界가 6.6-16.8mg / kg이었으며, 암컷은 3.3mg / kg으로 95% 信賴限界가 1.9-5.6mg / kg이었다.

Table 1. Acute toxicity of parathion given intraperitoneally to Sprague-Dawley male rats.

Dose(mg / kg)	No. of rats	No. of survival	No. of dead	Mortality(%)
1	4	4	0	0
2	4	4	0	0
4	4	4	0	0
8	4	3	1	25
10	4	3	1	25
14	4	2	2	50
16	4	1	3	75
19	4	0	4	100
22	4	0	4	100
Number of rats tested		LD <sub>50</sub> (mg / kg)	95% confidence limits(mg / kg)	
36		10.5	6.6—16.8	

Table 2. Acute toxicity of parathion given intraperitoneally to Sprague-Dawley female rat.

Dose(mg / kg)	No. of rats	No. of survival	No. of dead	Mortality(%)
0.25	4	4	0	0
0.5	4	4	0	0
1	4	4	0	0
2	4	3	1	25
4	4	3	1	25
8	4	0	4	100
16	4	0	4	100
Number of rats tested		LD <sub>50</sub> (mg / kg)	95% confidence limits(mg / kg)	
28		3.3	1.9—5.6	

血清内 cholinesterase 活性度 : 血清内 cholinesterase 活性度の 變化는 표3에서 보는 바와 같이 수컷과 암컷의 對照群이 0.65U / ml, 1.73U / ml인

반면 1시간 經過時에는 0.23U / ml, 0.56U / ml로 對照群에 비해 35.4%, 32.4%까지 抑制되었으며, 1시간 이후부터는 回復하기 시작하여 48시간 째에

는 10.6%(0.68U / ml), 108.1%(1.87U / ml)로 회복 됨을 알 수 있다.

Table 3. Reversibility of the inhibition of rat serum cholinesterase activities\* by parathion

Sex	No. of rats	Time lapsed								
		control	30min	1hr	2hr	4hr	8hr	24hr	48hr	72hr
Male	27	0.65**	0.27	0.23	0.31	0.42	0.52	0.57	0.68	0.66
		0.07***	0.02	0.02	0.07	0.05	0.07	0.09	0.07	0.05
		41.5****	35.4	47.7	64.6	80.0	87.6	104.6	101.5	
Female	27	1.73	0.73	0.56	0.56	0.87	1.29	1.48	1.87	1.80
		0.08	0.07	0.07	0.06	0.06	0.16	0.11	0.12	0.11
		42.2	32.4	32.4	50.1	74.6	85.5	108.1	104.0	

\* : Cholinesterase activity at 37°C, U / ml (u mol / min / ml)

\*\* : Mean

\*\*\* : Standard deviation

\*\*\*\* : The proportion(%) of inhibition to control

脊髄 cholinesterase 活性度 : 亞急性 毒性量の parathion 이 rat 腹腔內 投與時 時間 經過別로 cholinesterase 活性度の 變化는 표4에서 보는 바와 같이 수컷과 암컷의 對照群이 2.09U / g, 3.39U / g

인 반면 30분 經過時에 0.65U / g, 1.23U / g으로 對照群에 비해 31.1%, 36.2%까지 抑制되었으며 30분 이후부터는 回復하기 시작하여 24時間에서 48時間 사이에 거의 回復되었음을 알 수 있다.

Table 4. Reversibility of the inhibition of rat spinal cord cholinesterase activities\* by parathion

Sex	No. of rats	Time lapsed								
		control	30min	1hr	2hr	4hr	8hr	24hr	48hr	72hr
Male	27	2.09**	0.65	1.22	1.50	1.72	1.82	1.92	2.10	2.07
		0.15	0.14	0.15	0.14	0.11	0.08	0.10	0.08	0.13
		31.1****	58.3	71.7	82.3	87.1	91.8	100.1	99.0	
Female	27	3.39	1.23	1.95	2.63	2.93	3.11	3.39	3.47	3.60
		0.11	0.21	0.25	0.22	0.20	0.17	0.11	0.16	0.18
		36.3	57.5	77.6	86.4	91.7	100	102.3	106.2	

\* : Cholinesterase activity at 37°C, U / g (u mol / min / g, wet weight)

\*\* : Mean

\*\*\* : Standard deviation

\*\*\*\* : The proportion(%) of inhibition to control

腦 cholinesterase 活性度 : 亞急性 毒性量の parathion 이 rat 腹腔內 投與時 時間 經過別로 腦 cholinesterase 活性度の 變化는 표5에서 보는 바와 같이 수컷과 암컷의 對照群이 3.63U / g, 4.44U / g

인 반면 1시간 經過時 1.17U / g, 1.89U / g으로 對照群에 비해 32.2%, 42.6%까지 抑制되었으며, 1시간 이후부터는 回復하기 시작하여 24시간에서 48시간 사이에 거의 回復되었음을 알 수 있었다.

Table 5. Reversibility of the inhibition of rat brain cholinesterase activities\* by parathion

Sex	No. of rats	Time lapsed								
		control	30min	1hr	2hr	4hr	8hr	24hr	48hr	72hr
Male	27	3.63**	1.91	1.17	1.93	2.25	2.63	2.69	3.69	4.23
		0.15	0.16	0.27	0.18	0.25	0.18	0.20	0.14	0.53
			52.6****	32.2	53.2	61.9	72.4	74.1	101.6	116.5
Female	27	4.44	3.84	1.89	3.15	3.62	3.52	4.38	4.72	4.85
		0.18	0.20	0.20	0.23	0.17	0.21	0.23	0.17	0.12
			86.4	42.6	70.9	81.5	79.3	98.6	106.3	109.2

\* : Cholinesterase activity at 37°C, U / g (u mol / min / g, wet weight)

\*\* : Mean

\*\*\* : Standard deviation

\*\*\*\* : The proportion(%) of inhibition to control

### 考 察

일반적으로 有機磷劑는 強力한 殺蟲作用을 發揮하고 있으며, 그 중에서도 parathion은 1944년부터 지금까지 殺蟲目的으로 農業用에 가장 널리 使用되고 있다.<sup>2, 4, 14)</sup> parathion은 人畜의 皮膚, 胃, 肺로 쉽게 吸收되어 肝에서 NADP, NAD, Mg<sup>++</sup> 등의<sup>21, 22)</sup> 도움으로 microsomal enzyme에 의해 parathion의 酸化形인 paraoxon으로 活性化되어<sup>23, 24, 25, 26)</sup> 神經組織內 cholinesterase에 의한 acetylcholine의 加水分解를 抑制하여 神經傳達 物質인 acetylcholine을 過量 蓄積시킴으로 cholinergic system의 심한 興奮<sup>27)</sup>을 일으켜서 氣管支 收縮, 呼吸困難, 睡液 및 漏液 分泌의 증가등의 症勢<sup>28)</sup>를 誘發하게 되며 動物이 中毒時에는 atropine, 2-PAM(Pyridyne-2-aldoxime methiodide) 등으로 治療를 하고있는 實情이다.<sup>5, 28, 29)</sup>

이와같이 強力히 cholinesterase를 抑制하는 parathion의 毒性程度는 體內 投與經路 및 條件에 따라 差異가 많다.<sup>21)</sup> 本實驗에서 rat에 대해 腹腔內 注射時 수컷과 암컷의 急性毒性量(LD<sub>50</sub>)을 調査한 結果(표1, 표2)는 10.5mg/kg, 3.3mg/kg이고 95% 信賴限界는 6.6—16.8mg/kg, 1.9—5.6mg/kg이었다. 1949년 Dubois 등<sup>13)</sup>과 1950년 Rohwer 및 Haller 등<sup>12)</sup>이 腹腔內 注射時 수컷에서 7mg/kg, 암컷에서 4mg/kg이라고 報告하였는데 本實驗 結果 수컷의 LD<sub>50</sub>은 Dubois 등<sup>13)</sup>이 報告한 것 보다 3.5mg/kg 程度 높게 나타났으나 이는 rat의 strain과 飼育環境

의 差異에서 온 것이라 思料된다.<sup>30)</sup>

血清內 cholinesterase 活性度(표3)는 수컷과 암컷의 對照群(0.65U/ml, 1.73U/ml)에 비해 1시간 經過時 活性度(0.23U/ml, 0.56U/ml)가 35.4%, 32.4%까지 最大抑制된 後에 시간이 經過함에 따라 점차 回復되어 48시간 經過時는 對照群에 비해 104.6%, 108.1%로 回復됨을 알 수 있다. 이는 1952년 Frawley 등<sup>11)</sup>이 5mg/kg에 해당하는 parathion을 수컷 rat에 1회 經口的으로 投與한 후 時間 經過別로 血漿內 cholinesterase 活性度를 測定한 結果 投與 1시간째 最大抑制를 보여 24시간째 90%이상 回復을 보였다는 報告와 一致함을 알 수 있다.

脊髓內 cholinesterase 活性度(표4)는 수컷과 암컷의 對照群(2.09U/g, 3.3U/g)에 비해 30분 經過時(0.65U/g, 1.23U/g)에 31.1%, 36.2%까지 抑制되었다가 시간이 經過함에 따라 점차 回復되어 48시간(2.10U/g, 3.47U/g)에는 100.1%, 102.3%까지 回復됨을 알 수 있다. 한편 腦 cholinesterase(표5)는 수컷과 암컷의 對照群(3.63U/g, 4.44U/g)에 비해 1시간 經過(1.17U/g, 1.89U/g)時에 32.2%, 42.6%까지 抑制되었다가 시간이 經過함에 따라 점차 回復되어 48時間(3.69U/g, 4.72U/g) 經過時에는 101.6%, 106.3%로 回復됨을 알 수 있다. 이는 1952년 Frawley 등<sup>31)</sup>이 5mg/kg에 해당하는 parathion을 수컷 rat에 1회 經口投與後 時間經過別로 腦 cholinesterase 活性度를 測定한 結果 投與 4시간 經過시 34%, 24시간 經過시 90%까지 回復되었다는 報告와는 다소 差異가 있으나 이는 體內 投與經

路, 投與量 및 實驗動物의 strain 差異에 따른 것으로  
史料된다.<sup>30)</sup>

이상에서 살펴 본 바와 같이 parathion에 露出되던  
血清 및 神經組織內 cholinesterase 活性도는 30분  
에서 1시간 사이에 最大로 抑制되었다가 24시간에서  
48시간 사이에 거의 回復되는 것으로 보아 parathion  
은 甚急性 經過를 取함을 알 수 있었으며, 아울러  
家畜이 有機磷 殺蟲劑로 인한 中毒時 中毒診斷의  
基礎資料로 活用하기 위해서는 parathion 이외의  
기타 有機磷劑에 대한 毒性量과 이들로 인한 神經  
組織內 cholinesterase 活性도의 變化도 계속 調査해  
야될 課題라고 생각된다.

## 結 論

Prathion에 대한 rat의 急性毒性量(LD<sub>50</sub>)을 Lit-  
chfield-Wilcoxon 法에 따라 測定하고, LD<sub>50</sub>의 50%  
에 該當하는 sublethal dose를 腹腔內 注射한 후 時間  
經過別로 血液 및 腦, 脊髓等의 神經組織內 chol-  
inesterase 活性度 變化를 調査한 結果 다음과 같은  
成績을 얻었다.

1. Parathion에 대한 Sprague-Dawley系 rat의 수컷  
에 대한 LD<sub>50</sub>은 10.5mg / kg이고, 95% 信賴限界는  
6.6-16.8mg / kg였으며 암컷에 대한 LD<sub>50</sub> 3.3mg / kg이  
고, 95% 信賴限界는 1.9-5.6mg / kg이었다.

2. 血清內 cholinesterase 活性도는 수컷과 암컷이  
各各 對照群(0.65U / ml, 1.73U / ml)에 비해 1시간  
經過時 35.4%(0.23U / ml), 32.4%(0.56U / ml)까지  
抑制되었으며, 48시간 經過時는 104.6%(0.68U /  
ml), 108.1%(1.87U / ml)까지 回復되었다.

3. 脊髓 cholinesterase 活性도는 對照群(2.09U / g,  
3.39U / g)에 비해 30분 經過時에 31.1%(0.65U / g),  
36.3%(1.23U / g)까지 抑制되었으며 48시간 經過時  
는 100.1%(2.10U / g), 102.3%(3.47U / g)까지 回復  
되었다.

4. 腦 cholinesterase 活性도는 수컷과 암컷의 對照  
群(3.63U / g, 4.44U / g)에 비해 1시간 經過時에

32.2%(1.17U / g), 42.6%(1.89U / g)까지 抑制되었  
으며 48시간 經過時는 101.6%(3.69U / g), 106.3%  
(4.72U / g)까지 回復되었다.

## 參考文獻

1. Clarde M L. 1981. Veterinary toxicology. 2nd ed. Bailliere Tindall Pub London. 146-152.
2. Doull J, Klaassen CD, Amdur M O. 1980. Casarett and Doull's Toxicology. 2nd ed. Macmillan pub. New York. 365-375.
3. Mehlman R A, Widdowson E M, Hutchinson A O. 1948. Effect of under-nutrition and alterations in diet on the cholinesterase activity of serum. Nature. 161 : 56-57.
4. Osweiler GD, Carson TL, Buck W B et al. 1985. Clinical and diagnostic veterinary toxicology. 3rd. ed. Kendall / Hunt Pub. Iowa. 298-79.
5. 金鎮洙, 李亨浩, 洪元均 等. 1970. Parathion 中毒 (52例)에 對한 臨床的 觀察. 大韓內科學會雜誌. 13(2) : 73-79.
6. Hayes W J. 1965. Parathion poisoning and its treatment. JAMA. 192 : 135-136.
7. Mount M E, Oehme F W. 1981. Brain cholinesterase activity in health cattle, swine and sheep and in cattle and sheep exposed to cholinesterase inhibiting insecticides. AJVR. 42 : 1345-1350.
8. Nabb DP, Stein WJ, Hayes W J. 1966. Rate of skin absorption of parathion and paraoxon. Arch Environ Health. 12 : 501-505.
9. Quinby G E, Loomis TA, Brown HW. 1963. Oral occupational parathion poisoning treated with 2-PAM iodide. New Eng J Med. 268 : 639-643.
10. Radeleff RD, Woodard GT. 1975. The toxicity of organic phosphorus insecticides to livestock. J Am Vet Med Assoc. 130 : 215-216.
11. Hartwell WV, Hayes GR. 1965. Respiratory exposure to organic phosphorus insecticides. Arch Environ Health. 11 : 564-568.
12. Rohwer SA, Haller HL. 1950. Pharmacology and

- toxicology of certain organic phosphorus insecticides. *JAMA*. 144 : 104-108.
13. Dubois KP, Doull J, Salerno PR et al. 1949. Studies on the toxicity and mechanism of action of p-nitrophenyldiethyl thionophosphate (parathion). *J Pharmacol Exp Therap.* 95 : 79-91.
  14. Barnes Jm, Denz, FA. 1951. The chronic toxicity of p-nitro-phenyl diethyl thiophosphate(E 605). *J Hyg.* 49 : 430-441.
  15. Brodeur J, Dubois KP. 1963. Comparison of acute toxicity of anticholinesterase insecticides to weanling and adult male rats. *Proc Soc Exp Biol Med.* 114(2) : 509-511.
  16. Edson EF, Noakes DN. 1960. The comparative toxicity of six organophosphorus insecticides. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2 : 253-539.
  17. Gaines TB. 1960. The acute toxicity of pesticides to rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2 : 88-99.
  18. Hazleton LW, Holland EC. 1950. Pharmacology and toxicology of parathion. *Adv Chem Series No.1*, 31 : 31-38 (Abstract).
  19. Litchfield JT, Wilcoxon F. 1949. A simplified method of evaluating dose-effect experiments. *J Pharmacol Exp Ther.* 96 : 99-113.
  20. Dietz A A, Rubinstein H M, Lubrano, T. 1973. Colorimetric determination of serum cholinesterase and its genetic variants by the propionylthiocholine-dithiobis(nitrobenzoic acid) procedure. *Clin Chem.* 19 : 1309-1313.
  21. Davision AN. 1955. The conversion of Schradan (OMPA) and parathion into inhibitors of cholinesterase by mammalian Liver. *Biochem J.* 61 : 203-209.
  22. Hitchcock M, Murphy SD. 1971. Activation of parathion and guthion by mammalian, avian and piscine liver homogenates and cell fractions. *Toxicol Appl Pharmacol.* 19 : 37-45.
  23. Gaines TB, Hayes WJ, Linder RE. 1966. Liver metabolism of anticholinesterase compounds in liver rats ; Relation to toxicity. *Nature.* 209(5018) : 88-99.
  24. Nakatsugawa T, Tolman NM, Dahm PA. 1969. Degradation of parathion in the rat. *Biochem Pharmacol*, 18 : 1113-1114.
  25. Neskovic N, Vitorovic S, Plesnicar M. 1973. The role of liver microsomal enzymes in the metabolism of parathion, *Biochem Pharmacol.* 22 : 2943-2946.
  26. O'Brien RD. 1965. The role of activating and degrading enzymes in determining species specificity of toxicants. *Ann NY Acad Sci.* 123 : 156-162.
  27. Fonnum F, Sterri SH. 1981. Factors modifying the toxicity of organophosphorus compounds including soman and sarin. *Fundam Appl Toxicol*, 1 : 143-147.
  28. Karlsen RL, Sterri S. 1981. Reference values for erythrocyte acetylcholinesterase and plasma cholinesterase activities in children, implications of organophosphate intoxication, *Scand J Clin Lab Invest.* 41 : 302-302.
  29. Boskovic B, Tadic V, Kusic R. 1980. Reactivating and protective effects of pro-2PAM in mice poisoned with paraoxon, *Toxicol Appl Pharmacol*, 55 : 32-36.
  30. Mehlman MA. 1976. New concepts in safety evaluation. 1st ed. Hemisphere pub. Washington. 312-313.
  31. Frawley JP, Hagan EC, Fitzhugh OG. 1952. A comparative pharmacological and toxicological study of organic phosphate-anticholinesterase compounds. *J Pharmacol Exp Ther.* 105 : 156-165.