

## Parathion을 經口投與한 Mouse의 體內 Cholinesterase 活性度 및 Glucose含量 調査

都在哲, 李昌雨, 車宇羊, 孫載權, 鄭宗植

慶尙北道 家畜衛生試驗所 東部支所

## Changes in Glucose Concentrations and Activities of Cholinesterase in Serum, Brain and Spinal cord in Mice following Orally Administration of Parathion

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

Eastern Branch of Kyongbuk Veterinary Service Laboratory

### Abstract

The insecticide *p*-nitrophenyl diethyl thiophosphate is also known by the symbol E.605 and a legion of trade names including "parathion".

The insecticide 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 glucose concentrations and activity according to time lapsed in female mice given orally single with the half dose to LD<sub>50</sub> of parathion, glucose contents and cholinesterase activities in serum as well as cholinesterase activities in whole brain and spinal cord were investigated, otherwise median lethal dose (LD<sub>50</sub>) of parathion given orally against female mice was determined.

The results obtained were summarized as follows ;

1. LD<sub>50</sub> value of parathion given orally to female mice was 7.1mg/kg(95% confidence limits, 3.8-13.1mg/kg)
2. The inhibition rate of cholinesterase activities in serum of parathion-administrated mice according to time lapsed were peakly decreased to 61% after 30 minutes in comparison to control group, but activities were completely recovered after 48 hours.
3. The inhibition rate of cholinesterase activities in whole brain of parathion-administrated mice according to time lapsed were peakly decreased to 49% after 2 hours in

completely recovered after 24 hours.

4. The inhibition rate of cholinesterase activities in spinal cord of parathion-administrated mice according to time lapsed were peakly decreased to 57% after 2 hours in comparison to control group, but activities were completely recovered after 48 hours.

5. The changes of glucose contents in serum of parathion-administrated mice according to time lapsed and in directly after death due to parathion poisoning were no significantly difference.

Key words: parathion, LD<sub>50</sub>, cholinesterase activity.

## 緒 論

Parathion(o-o-dimethyl o-p-nitrophenyl phosphorothioate)은 1944年 Schrader에 의하여 合成된 有機磷 殺蟲農藥으로서 殺蟲力이 매우 優秀한 반면 사람과 家畜에도 심한 中毒을 일으키므로 使用時 嚴格한 注意가 必要하다.<sup>1-6)</sup>

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하는데 1950年을 前後하여 歐美各國을 비롯하여 日本等에서 많은 中毒者가 發生하였으며 國內에서는 1955年 以後에 導入使用된 것으로서 1956年 慶北地方에서 集團의으로 中毒 患者가 發生한 이래 最近까지 散發의으로 中毒事故가 誘發되고 있는 實情이다.<sup>6-12)</sup>

Parathion과 같은 有機磷劑는 動物 體內에서 acetylcholinesterase活性을 可逆的 또는 非可逆的으로 抑壓함으로써 神經 傳達 物質인 acetylcholine이 體內에 過多 蓄積되어 嘔吐, 泄瀉, 縮瞳 等の muscarine樣 症狀과 筋纖維收縮, 呼吸麻痺 等の nicotine樣 症狀 및 頭痛, 言語障 碍, 昏睡, 癱瘓 等の 中樞神經系 症狀 等の 中毒 症勢를 나타내게 되어 甚하면 呼吸麻痺로 死亡 하게 된다.<sup>1, 2, 5, 6)</sup>

1949年 Dubois 等<sup>13)</sup>은 parathion에 對한 急性 毒性 및 時間 經過別로 cholinesterase 活性의

抑制程度를 調査하였으며 1951年 Barnes 등도<sup>14)</sup> parathion이 混合된 飼料를 rat에 經口投與한 후 慢性 毒性을 調査한 結果 암컷이 수컷보다 더 敏感하다고 報告하였다. 또한, 1952年 Fra-wley 等<sup>15)</sup>은 6種의 有機磷劑에 對한 急性毒性量과 時間經過別 cholinesterase 活性度를 比較分 析하였으며 有機磷劑 中毒으로 인한 폐사시 血液內 glucose 含量이 약간 增加한다고 報告하였고, 1963年 Brodeur 등<sup>16)</sup> 有機磷劑에 對한 比較 毒性實驗에서 어린 rat가 성숙한 rat보다 더 敏感하다고 報告하는 등 지금까지 有機磷劑에 對한 많은 研究가 行해지고 있는 實情이다.<sup>17-19)</sup>

이에 著者는 parathion을 mouse에 經口投與時 急性毒性量을 調査하고 亞急性毒性量에 해당하는 parathion을 經口投與하여 時間經過別로 血液 및 神經組織內 cholinesterase 活性度를 測定하고 血液內 glucose 含量의 變動을 調査하여 家畜에 있어서 有機磷 殺蟲劑로 인한 慢性神經 毒性의 中毒 診斷을 위한 基礎 資料를 提示하고 自 本 實驗을 遂行하였다.

## 材料 및 方法

實驗動物 : 生後 10-20週된 體重 25-40g의 健康한 ICR(International Cancer Research)系 mouse 암컷 82마리를 選拔하여 急性毒性實驗에 36마리, cholinesterase 活性 抑制 및 回復率 實

驗에 36마리, parathion 中毒으로 인한 斃死시 glucose 含量 測定實驗에 10마리를 使用하였으며, 飼料는 市販 어린 송아지용 펠렛 사료(고려 산업 주식회사 제품)로 무제한 給食케 하였다.

實驗群 配置 및 藥制投與 : 急性毒性實驗- 암컷 36마리를 4마리씩 9개군으로 나누어 急性毒性量(LD<sub>50</sub>)을 求하였다.

Cholinesterase 活性度 抑制率 및 glucose 含量測定

LD<sub>50</sub>의 50%에 該當하는 parathion(3.55mg/kg)을 존데를 利用하여 1回 經口的으로 投與한 후 對照群, 30分, 1時間, 2時間, 4時間, 8時間, 24時間, 48時間, 72時間 經過別로 4마리씩 9개群으로 나누어 實驗하였으며 parathion 中毒으로 인한 폐사시 血液內 glucose 含量變化를 調査하기 위하여 10마리에 對해 LD<sub>86</sub>에 該當하는 parathion(15mg/kg)을 經口的으로 投與한 후 폐사 직후에 後帶靜脈에서 採血하여 glucose 含量을 測定하였다.

試料 採取 : Cholinesterase 活性度の 抑制率과 回復率 및 glucose 含量을 調査하기 위하여 各群別로 該當時間이 經過한 即時 diethyl 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, 各 개체別로 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은 mouse에 對한 急性毒性量을 調査하기 위하여 經口的 投與時 parathion의 LD<sub>50</sub>을 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 cholinesterase 活性도와 glucose 含量을 測定하였고, 또한 parathion 中毒으로 인한 폐사직후 血液內 glucose 含量을 測定하였으며 檢査方法은 다음과 같다.

急性毒性量(LD<sub>50</sub>) 測定 : female mouse에 parathion을 經口的으로 投與할 때 急性毒性量을 調査하기 위하여 Litchfield-Wilcoxon法<sup>20)</sup>에

의하여 50% 致死量(LD<sub>50</sub>)과 이에 對한 95% 信賴限界를 求하였다.

Cholinesterase 活性度 測定 : 1973年 Ellman 反應을 變用한 Dietz 等<sup>21)</sup>의 方法에 따라 다음과 같이 실시하였다. 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-nitrobenzoic acid)와 20mM PTCT(propionylthiocholine iodide)混合液에 加한후 腦 및 脊髓는 30分 동안, 血清은 3分동안 37℃에서 incubation하여 0.5% quinine sulfate 1ml를 加하여 混合한후 5分以內 410nm에서 Cecil Model CE 393 spectrophotometer로 吸光度를 測定하여 cholinesterase 活性度を 求하였다.

Glucose含量 測定 : 血清內 glucose 含量은 Glucose-E kit(영동제약 주식회사 제)를 利用하여 各 個體別로 血清 20ul에서 發色試藥 3ml를 加한후 37℃ 수욕조에서 18分間 反應시킨후 505nm에서 spectrophotometer로 吸光度를 測定하여 glucose 含量을 求하였다.

## 結 果

Parathion에 對한 急性毒性 : female mouse 36마리를 4마리씩 9개群으로 나누고 Litchfield-Wilcoxon法<sup>20)</sup>에 따라 LD<sub>50</sub>을 測定한 結果, 표 1에서 보는 바와 같이 7.1mg/kg이었으며 95% 信賴限界는 3.8-13.1mg/kg이었다.

血清內 cholinesterase 活性度 : parathion 投與로 인한 mouse 血清內 cholinesterase 活性度の 變化는 표 2에서 보는 바와 같이 對照群이 63U/ml인 반면 30分 經過時 3.32U/ml로 對照群에 비해 61%까지 抑制되었으며 1時間 以後부터는 回復하기 시작하여 48時間째에는 對照群에 비해 91%(7.83U/ml)까지 回復됨을 알 수 있다.

腦 cholinesterase 活性度 : 亞急性毒性量의 parathion을 mouse에 經口的 投與時 時間 經過

Table 1. Acute toxicity of parathion given orally to female mouse

Dose(mg /kg)	No. of rats	No. of survival	No. of dead	Mortality(%)
0.5	4	4	0	0
1	4	4	0	0
2	4	4	0	0
4	4	3	1	25
8	4	2	2	50
12	4	0	4	100
16	4	0	4	100
24	4	0	4	100
32	4	0	4	100
Number of rats tested		LD50(mg/kg)	95% confidence limits	
36		7.1	3.8 - 13.1	

Table 2. Reversibility of the inhibition on mouse serum cholinesterase activities by parathion

No. of mice	Constitution	Time lapsed								
		Control	30min	1hr	2hr	4hr	8hr	24hr	48hr	72hr
36	Mean activity*	8.63	3.32	2.55	2.33	2.47	3.79	5.90	7.83	8.20
	Standard deviation	0.82	0.30	0.33	0.19	0.26	0.63	0.26	0.24	0.75
	Inhibition rate(%)**	-	61	70	73	71	56	32	9	5

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

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

別 腦 cholinesterase 活性度의 變化는 표 3에서 보는 바와 같이 對照群에서 2.84U /g을 보인 반면 2時間 經過時 1.46U /g으로 對照群에 비해 49%까지 抑制되었으며 2時間 以後부터는 回復하기 시작하여 24時間째에는 2.55U /g으로 對照群에 비해 90%까지 回復되었음을 알 수 있다.

脊髓 cholinesterase 活性度 : mouse 體內 parathion을 經口的으로 投與할시 時間經過別

로 脊髓 cholinesterase 活性度を 測定한 結果 표 4에서 보는바와 같이 對照群이 4.08U /g인 반면 2時間 經過時 1.74U /g으로 對照群에 비해 57%까지 抑制되었으며 48時間 經過時는 3.92U /g으로 對照群에 비해 96%까지 回復됨을 보여주고 있다.

血清内 glucose 含量 變化 : parathion을 經口的으로 投與할 때 時間 經過別로 mouse 血清内

Table 3. Reversibility of the inhibition on mouse brain cholinesterase activities by parathion

No. of mice	Constitution	Time lapsed								
		Control	30min	1hr	2hr	4hr	8hr	24hr	48hr	72hr
36	Mean activity*	2.84	1.89	1.75	1.46	1.68	2.09	2.55	2.85	2.76
	Standard deviation	0.31	0.31	0.26	0.12	0.27	0.22	0.18	0.12	0.22
	Inhibition rate(%)**	—	33	37	49	41	26	10	0	3

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

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

Table 4. Reversibility of the inhibition on mouse spinal cholinesterase by parathion

No. of mice	Constitution	Time lapsed								
		Control	30min	1hr	2hr	4hr	8hr	24hr	48hr	72hr
36	Mean activity*	4.08	2.18	1.87	1.74	1.50	1.80	2.73	3.92	3.47
	Standard deviation	0.46	0.20	0.12	0.20	0.49	0.34	0.17	0.34	0.39
	Inhibition rate**	—	47	54	57	63	56	33	4	15

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

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

Table 5. Effects of parathion on serum glucose concentrations from time lapsed (mg / dl)

No. of mice	Constitution	Time lapsed								
		Control	30min	1hr	2hr	4hr	8hr	24hr	48hr	72hr
36	Mean	201	192	201	189	191	187	180	199	205
	Standard deviation	19	16	12	16	22	22	12	17	11

glucose 함량에 미치는 影響을 살펴본 結果 표 5 에서 보는바와 같이 對照群에 비해 Parathion

投與群에서 有意性 있는 含量의 差異를 보이지 않고 있다.

Parathion 中毒으로 인한 폐사시 血清內 glucose 含量 變化 : 急性毒性量에 該當하는 LD<sub>84</sub> (15mg/kg)의 parathion을 mouse에 經口投與한 후 폐사직후의 血清內 glucose 含量의 變化를

調査한 結果 표 6에서 보는바와 같이 parathion 投與後 10分에서 80分사이에 폐사한 mouse 10 마리에 대해 폐사직후 血清內 glucose 含量은 192 ± 19.8mg/dl로 표 5의 對照群(201 ± 19mg/dl)과 比較할 때 有意性 있는 差異가 認定되지 않았다.

Table 6. Effect of parathion on serum glucose concentrations just before mice death

No. of mice	Range of death time	Concentrations(mg /dl)	
		Mean	Standard deviation
10	10min - 80min	192	19.8

## 考 察

일반적으로 有機磷劑는 지금까지 100여종이 開發 使用되고 있으며<sup>4)</sup> 그 중에서도 parathion은 1944년부터 지금까지 殺蟲目的으로 農業用에 널리 使用되고 있다.<sup>2, 4, 14)</sup> Parathion은 人畜의 皮膚, 胃, 肺로 急速히 吸收되어 肝에서 NADP, NAD, MG의 助酵素의 도움으로 microsomal enzyme에 의해 parathion의 酸化形인 paraoxon으로 活性化되어<sup>24-27)</sup> 血液 및 神經組織內 acetylcholine을 過量 蓄積시킴으로서 cholinergic system의 興奮을<sup>28)</sup> 일으켜 氣管支 收縮, 呼吸困難 等の 症勢를<sup>29)</sup> 誘發하게 되며 人畜이 有機磷劑로 인한 中毒時에는 atropine, 2-PAM (pyridine-2-aldoxime methiodide)등으로 治療를 하고 있는 實情이다.<sup>5, 28, 29)</sup>

이와같이 酵素 cholinesterase를 非可逆적으로 強力히 抑制하는 parathion의 毒性 程度는 動物體內 投與經路, 品種, 飼育條件에 따라 差異가 많다.<sup>22)</sup> 本 實驗에서 parathion을 female mouse에 經口的 投與時 急性毒性量(LD<sub>50</sub>)을 調査한 結果(표 1) 7.1mg/kg이고 95% 信賴 限界는 3.8-13.1mg/kg이었다.

1949年 Dubols 等<sup>13)</sup>과 1950年 Rohwer 및 Haller 等<sup>12)</sup>이 female rat 腹腔內 parathion 投與時 4mg/kg이라 報告한 것보다는 높게 나타났

으며 1976年 Osweiler 等<sup>4)</sup>이 mouse에 parathion 經口投與時 LD<sub>50</sub>이 6mg/kg이라 報告한 것 보다는 다소 높게 나타났으나 이는 mouse의 strain과 飼育環境의 差異에서 온 것이라 思料된다.<sup>31)</sup>

血清內 cholinesterase 活性度(표 2)는 對照群(8.63U/ml)에 비해 30分 經過시 活性度(3.32U/ml)가 61%까지 最大한 抑制된 후 時間이 經過함에 따라 점차 回復되어 48時間 經過時는 對照群에 비해 91%까지 回復됨을 알 수 있다. 이는 1952年 Frawley 等<sup>15)</sup>이 5mg/kg에 該當하는 parathion을 rat에 1회 經口投與한 후 時間 經過別로 血漿內 cholinesterase 活性度を 測定한 結果 投與 1時間째 最大 抑制를 보여 24時間째 90% 以上 回復된다는 報告와 一致함을 알 수 있다.

腦 cholinesterase 活性度(표 3)는 對照群(2.84U/g)에 비해 2時間 經過時(1.46U/g)에 49%까지 抑制되었다가 時間이 經過함에 따라 점차 回復되어 24時間(2.55U/g) 經過時에는 90%까지 回復됨을 알 수 있다. 한편 脊髓內 cholinesterase 活性度(표 4)는 對照群(4.08U/g)에 비해 2時間(1.74U/g) 經過時에 57%까지 抑制되었다가 時間이 經過함에 따라 점차 回復되어 48時間(3.92U/g)에는 96%까지 回復됨을 알 수 있었다. 이는 1952年 Fawley 等<sup>15)</sup>

이 5mg/kg에 該當하는 parathion을 male rat에 1회 經口 投與 후 時間 經過別로 腦 cholinesterase 活性度를 測定한 結果 24時間 經過時 對照群에 비해 90%以上 回復되었다는 報告와 거의 一致하며 1949年 Dubois 等<sup>13)</sup>이 rat에 parathion 5mg/kg을 腹腔內로 注射한 후 時間 經過別로 腦 cholinesterase 活性度の 回復率을 測定한 結果 投與 4時間 經過時에 對照群에 비해 97%까지 回復되었다는 報告와 本 實驗의 結果를 比較하면 다소 차이가 있으나 이는 體內 投與 經路, 投與量 및 實驗動物의 差異에서 온 것으로 思料된다.<sup>31)</sup> 또한, parathion 投與로 인한 中毒으로 胥사시 血液內 glucose 含量이 약간 增加한다는 報告와는 一致하지 않았다.

이상에서 살펴본 바와 같이 動物이 parathion에 의해 中毒되면 血清 및 神經組織內 cholinesterase 活性度は 30分에서 2時間 사이에 最大로 抑制되었다가 24時間에서 48時間 사이에 거의 回復되고 血液內 glucose 含量에는 거의 影響을 미치지 않는 것으로 보아 parathion은 甚急性 經過를 취하는 것으로 思料된다.

## 結 論

Parathion에 대한 female mouse의 急性毒性量(LD<sub>50</sub>)을 Litchfield-Wilcoxon法에 따라 測定하고, LD<sub>50</sub>의 50%에 해당하는 sublethal dose를 經口的으로 投與한 후 時間經過別로 血液內 glucose含量과 血液 및 腦, 脊髓 等の 神經組織內 Cholinesterase 活性度の 變化를 調査하고, parathion 中毒으로 인한 胥사시 血液內 glucose含量的 變化를 測定한 結果 다음과 같은 成績을 얻었다.

1. 經口的 投與時 parathion에 대한 female mouse의 LD<sub>50</sub>은 7.1mg/kg이고, 95% 信賴限界는 3.8-13.1mg/kg이었다.
2. 血清內 cholinesterase 活性度は 對照群(8.63U/ml)에 비해 30分 經過時 61%(3.32U/g)까지 抑制되었으며 48時間 經過時는 91%(7.

83U/ml)까지 回復되었다.

3. 腦 cholinesterase 活性度は 對照群(2.84U/g)에 비해 2時間 經過時 49%(1.46U/g)까지 抑制되었으며 24時間 經過時는 對照群에 비해 90%(2.55U/g)까지 回復되었다.

4. 脊髓 cholinesterase 活性度は 對照群(4.08U/g)에 비해 2時間 經過時 57%(1.74U/g)까지 抑制되었으며 48時間 經過時는 對照群의 96%(3.92U/g)까지 回復되었다.

5. Parathion 投與로 인한 時間經過別 血清內 glucose 含量과 parathion 中毒으로 인한 胥사시 血清內 glucose 含量은 對照群에 비해 有意性 있는 差異가 認定되지 않았다.

## 參考文獻

1. Clarde M l. 1981. Veterinary toxicology. 2nd ed. Bailliere Tindall Pud 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, Hutchinsin A O. 1948. Effect of under-nutrition and alterations in diet on the cholinesterase activity of serum. Nature. 161: 56-57.
4. Osweiler G D, 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 考察. 大韓內科學會誌. 13(2): 73-79.
6. Hayes W J. 1966. Parathion poisoning and its treatment. JAMA. 192: 135-136.
7. Mount M E, Oehme F W. 1981. Brain cholinesterase activiy 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, Haues 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 and poisoning treated with 2PAM 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-nitrophenyl diethyl thiophosphate(parathion). *J Pharmacol Exp Ther*. 95 : 79–91.
  14. Barnes Jm, Denz, FA. 1951. The chronic toxicity of p-nitrophenyl diethyl thiophosphate(E 605). *J Hyg*. 49 : 430–441.
  15. Frawley JP, Hagan EC, Fitzhugh OG. 1952. A comparative pharmacological and toxicological study of organic phosphateanticholinesterase compounds. *J Pharmacol Exp Ther*. 105 : 156–165.
  16. 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.
  17. Edson EF, Noakes DN. 1960. The comparative toxicity of anticholinesterase insecticides to weanling and adult of six organophosphorus insecticides, *Toxicol Appl Pharmacol*. 2 : 253–539.
  18. Gaines TB. 1960. The acute toxicity of pesticides to rats. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2 : 88–99.
  19. Hazleton LW, Holland EC. 1950. Pharmacology and toxicology of parathion. *Adv Chem Series No 1*, 31 : 31–38(Abstract).
  20. Litchfield JT, Wilcoxon F.A. 1949. Simplified method of evaluating dose-experiments. *J Pharmacol Exp Ther*. 96 : 99–113.
  21. 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.
  22. Davison AN. 1955. The conversion of schradan(OMPA) and parathion into inhibitors of cholinesterase by mammalian Liver, *Biochem J*. 61 : 203–209.
  23. 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.
  24. Gaines TB, Hayes WJ, Lincer RE. 1966. Liver metabolism of anticholinesterase compounds in the rats ; Relation to toxicity. *Nature*. 209(5018) : 88–99.
  25. Nakatsugawa T, Tolman NM, Dahm PA. 1969. Degradation of parathion in the rat. *Biochem Pharmacol*. 18 : 1113–1114.
  26. Neskovic N, Vitorovic S, Plesnicar M.



1973. The role of liver microsomal enzymes in the metabolism of parathion, *Biochem Pharmacol.* 22 : 2943–2946.
27. O'Brien RD. 1965. The role of activating and degrading enzymes in determining species specificity of toxicants. *Ann NY Acad Sci.* 123 : 156–162.
28. Fonnum F, Sterri SH. 1981. Factors modifying the toxicity of organophosphorus compounds including soman and sarin. *Fundam Appl Toxicol.* 1 : 143–147.
29. Karlson 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.
30. 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.
31. Mehlman MA. 1976. New concepts in safety eed. *Hemisphere Pub.* Washington. 312–313.