Archive of SID

داروشناسی
بهار ۱۳۸۳، شماره ۶ (۱)
صفحات: ۶-۱

پاسخ انقباضی عضله مخطط به پاراکسون و پرالیدوکسایم: معرفی یک روش غیرآنزیمی

غلامرضا پورحیدری***، Ph.D.* ناصرخدایی** M.Sc.، علیرضا شهریاری*** M.Sc.، هدایت صحرایی **Ph.D.
، علی نوروززاده **M.Sc.، مهدی صابری*Ph.D.، ژیلا پیرزاده جهرمی ***M.Sc. و
علی خوش‌باطن**Ph.D.

آدرس مکاتبه: *دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌ا...«عج» - گروه فارماکولوژی و سم شناسی - تهران - ایران

**دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌ا...«عج» - گروه فیزیولوژی وبیوفیزیک - تهران - ایران

***دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌ا...«عج» - مرکز تحقیقات آسیب‌های شیمیایی - تهران - ایران

خلاصه

یکی از اثرات سمی عوامل اعصاب جنگی و حشره‌کش‌های ارگانوفسفره فلج عضلات اسکلتی است که اغلب پس از فلج عضلات تنفسی حادث می‌گردد. از طرف دیگر، اکسایم‌ها تنها آنتی‌دوت‌هایی هستند که می‌توانند مانع از بروز این اثرات سمی بر روی عضلات مخطط گردیده و یا این اثرات را برگشت دهند. در این تحقیق یک روش ساده جهت بررسی اثرات آنتی‌کولین استرازهای ارگانوفسفره بر عملکرد عضلات مخطط و نیز اثرات آنتی‌دوتی اکسایم‌ها در برگرداندن این اثرات ارایه شده است. زیرا، این مطالعه آنزیماتیک قادر است، اطلاعات بیشتری را در اختیار قرار دهد.

بر همین اساس پاراکسون به‌عنوان یک آنتی‌کولین استراز ارگانوفسفره و پرالیدوکسایم به‌عنوان یک اکسایم با اثرات ثابت شده و عضله دو سرگردن جوجه به همراه عصب مربوطه به‌عنوان یک عضله مخطط مناسب انتخاب و چند سری آزمایش صورت گرفت. مجموعه این آزمایشات نشان داد که پاراکسون به‌صورت وابسته به غلظت موجب افزایش قدرت انقباضی عضله می‌گردد، به‌نحوی که پاراکسون با غلظت ۰/۱ میکرومولار پاسخ عضله را به تحریک الکتریکی عصب به بیش از دو برابر افزایش داد. یافته قابل توجه این پژوهش آن بود که پرالیدواکسایم نیز به‌صورت وابسته به غلظت قادر به برگرداندن این افزایش پاسخ بود، به‌نحوی که در غلظت ۱۰۰ میکرومولار و بالاتر این افزایش پاسخ را تقریباً به‌طور کامل برگشت داد.

در مجموع، این مطالعه نشان داد که روش به‌کار گرفته شده، روش مناسبی جهت ارزیابی اثرات آنتی‌کولین استرازی مواد بر روی عملکرد عضلات مخطط و نیز ارزیابی آنتی‌دوت‌ها در برگرداندن این اثرات می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: پاراکسون، پرالیدوکسایم، عضله مخطط، جوجه

www.SID.ir

Archive of SID

مقدمه

عوامل اعصاب جنگی مانند تابون، سارین، سومان و VX که از ترکیبات ارگانوفسفات‌ها می‌باشند در موارد متعددی در حملات تروریستی و جنگ‌ها (به‌خصوص در جنگ عراق علیه ایران که به‌طور وسیعی در سال‌های ۱۳۶۷ – ۱۳۶۲ شمسی، توسط رژیم معدوم صدام به‌کار گرفته شد) مورد استفاده قرار گرفته‌اند و مسمومیت‌های حاد و کشنده‌ای را ایجاد نموده‌اند[۱، ۲]. همچنین مسمومیت با حشره‌کش‌های ارگانوفسفره مانند پاراتیون و مالاتیون از دیرباز یکی از موارد مسمومیت‌های خطرناک را تشکیل داده و هنوز هم یکی از مسمومیت‌های رایج است[۳، ۴]. به‌نظر می‌رسد، با توجه به گستردگی کاربرد و بالطبع مسمومیت‌های ناشی از حشره‌کش‌ها و آفت‌کش‌های ارگانوفسفره و همچنین احتمال به‌کارگیری مجدد عوامل طراحی‌شده جدید جنگی، نیازمند افزایش دانسته‌ها نسبت به عوارض حاد و تأخیری این گروه از سموم است. همچنین یافتن پروتکل‌های علمی و آزمایشگاهی جهت مطالعه اثرات این عوامل به‌منظور سنجش شدت سمیت و یافتن آنتی‌دوت‌های مؤثر برای آن‌ها ضروری است.

عوامل ارگانوفسفره اثراتشان را به‌وسیله غیرفعال‌کردن آنزیم استیل‌کولین‌استراز (AChE) اعمال می‌کنند. غیرفعال شدن این آنزیم موجب تجمع استیل‌کولین در پایانه‌های سیناپسی و اتصالات عصبی و عضلانی می‌شود. از تجمع بالای استیل‌کولین به نوبه خود موجب تحریک وسیع و شدید در رسپتورهای کولینرژیکی می‌گردد. تظاهرات ناشی از این تحریکات بر اعصاب مرکزی، عضلات صاف و عضلات مخطط وارد می‌گردند. این اثرات بر سیستم اعصاب مرکزی عمدتاً به‌صورت گیجی، اضطراب، بی‌قراری، سردرد، عدم تمرکز، تشنج و نارسایی تنفسی می‌باشد. برای جلوگیری این اثرات از بنزودیازپین‌ها مانند دیازپام استفاده می‌گردد[۳، ۵].

ارگانوفسفره‌ها در عضلات صاف باعث انقباض شده و اثرات متعددی را در بخش‌های مختلف بدن موجب می‌گردند که از آن جمله می‌توان به ضعف تطابق، کرامپ‌های شکمی و اسهال، تکرر ادرار، برونکواسپاسم و تنگی نفس اشاره کرد. این اثرات با استفاده از داروهای آنتی‌موسکارینیک، مانند آتروپین و اسکوپولامین (در صورتی‌که به‌مقدار کافی تجویز شود) قابل کنترل می‌باشند.

عضلات مخطط نیز در مقابل این عوامل دچار انقباض می‌گردند. عوارض ناشی از تحریک بیش از حد عضلات مخطط عبارتند از: فاسیکولاسیون و بلوک انتقال تحریک عصبی در محل اتصال عصب و عضله و نهایتاً فلج دپلاریزان. برای برطرف کردن اثرات ارگافسفره‌ها بر عضلات مخطط که معمولاً با فلج عضلات تنفسی موجب نارسایی تنفسی و نهایتاً مرگ می‌گردد[۶]، تنها درمان شناخته شده موجود، استفاده از احیاءکننده‌های کولین‌استرازی می‌باشد. البته احیاءکننده‌های آنزیمی که عمدتاً اکسایم‌های مختلف مانند پرالیدوکسایم و ابیدوکسایم می‌باشند[۷، ۸]، تنها در صورتی می‌توانند مؤثر واقع شوند که پیوند آنزیم و سم وارد شکل کاملاً پایدار خود و یا اصطلاحاً دچار پیری (aging) نشده باشد[۹]. در مجموع یکی از معضلات جدی درمان مسمومیت با ارگانوفسفره‌ها، عدم وجود آنتی‌دوت مناسب برای برطرف کردن اثرات نیکوتینی ناشی از استیل‌کولین انباشته شده می‌باشد[۷].

در مطالعه حاضر تلاش بر این بود تا یک مدل بافتی (In vitro) ساده و مناسب برای مطالعه اثرات ارگانوفسفره‌ها مورد آزمایش قرار گیرد که در آن عملکرد عضله مخطط در پاسخ به اثرات پاراکسون که از سموم ارگانوفسفره در دسترس می‌باشد و همچنین اثر یک احیاءکننده آنزیمی مانند پرالیدواکسایم در برگرداندن تغییرات ناشی از پاراکسون مورد بررسی قرار گیرد. مطمئناً شناخت بیشتر مکانیسم‌های اثر سموم جنگی و بررسی خواص آنتی‌دوتی داروها می‌تواند در جهت رسیدن به پروتکل‌های درمانی مناسب و مؤثرتر راه‌گشا باشد.

مواد و روش‌ها

برای بررسی الکتروفیزیولوژی انتقال عصبی– عضلانی از عضله دو سر گردن جوجه استفاده شد. جوجه‌های مورد استفاده در این مطالعه حدود ۱۲ – ۴ روز سن و ۴۷ – ۳۷ گرم وزن داشتند که تحت شرایط فیزیولوژیک تغذیه و نگهداری شدند.

ابتدا به‌وسیله یک دوز کشنده از اتر جوجه را کشته و سپس وریدهای اصلی را قطع نموده و بلافاصله عضله مورد نظر

www.SID.ir

Archive of SID

بـه‌همـراه اعصاب مرتبط با آن جدا و در داخل حمام بافتی با حجم ۵۰ میلـی‌لیـتر محـتوی محلول فیزیولوژی با ترکیب زیر قرار داده شـد. بافـت جدا شده با گاز کربوژن (۹۵٪ O_2 و ۵٪ CO_2) به‌طور مداوم هوادهی گردید. دمای محیط حمام بافتی ^{o}C ۳۲ و pH در ۲ /۷ تـا ۷/۳ تنظـیم شـد[۱۰]. ترکیـب محلـول برحسـب میلی‌مول عبارت بود از: ۱۱/۱ گرم گلوکز، ۱/۲ گرم KH_2PO_4، ۱۱۸/۴ گرم کلریدسدیم، ۴/۷ گرم KCl، ۱/۴ گرم $MgSO_4$، ۲/۵ گرم $CaCl_2$ و ۲۵ گـرم $NaHCO_3$. عصـب عضـله بـا پـالس‌هـای مربعـی سـوپراماکزیمال (ولتاژ بالاتر از حد مورد نیاز برای حداکثر پاسخ) و بـا فـرکانس ۰/۱ هرتـز و مـدت زمـان ۰/۲ میلی‌ثانیه برای ایجاد تکانـه‌هـای انقباضـی مـنفرد تحـریک گـردید. پاسخ‌های انقباضی بـه‌صـورت ایزوتونـیک از طـریق یـک ترانسدیوسـر و فیزیوگراف (نارکو) و در ادامه با یک نرم افزار طراحی شده ثبت و ذخیره گردید [۱۱]. پـس از قرارگرفتـن بافت در شرایط آزمایش برای رسیدن به شـرایط یکنواخـت و یکسـان‌شـدن ارتفـاع تکانـه‌هـا و در واقـع پـایدارشـدن وضـعیت عضـله ۳۰ – ۱۵ دقـیقه ثبـت از تکانه‌های انقباضـی انجـام شـد. سـپس ارتفاع تکانه‌ها در دقیقه آخر به‌عنوان کنترل برای ادامه آزمایش در نظر گرفته شد.

مجموعه عصب و عضله در معرض غلظت‌های مختلف (۰/۰۱، ۰/۰۳، ۰/۱، ۰/۳ و ۱ مـیکرومولار) پاراکسون قرار داده شد و همـزمان تکانـه‌هـا بـرای مـدت حداقل ۶۰ دقیقه ثبت و از نظر تغیـیرات در ارتفـاع نسـبت بـه کنـترل مـورد بررسی قرار گرفتند. همچنین پرالیدوکسایم (Pralidoxime) با غلظت‌های مختلف (۱۰ ، ۳۰، ۱۰۰ و ۳۰۰ مـیکرومولار)، ۲۰ دقـیقه بعـد از بـه‌کارگیری با پاراکسـون (بـا غلظت ۰/۱ میکرومولار) و به تنهایی مورد آزمایش قـرار گرفـته و تکانـه هـا بـه‌عـنوان پاسخ در مدت ۶۰ دقیقه ثبت گردید.

داده‌هـا کـه عبارت بودند از درصد ارتفاع تکانه‌ها نسبت بـه کنـترل بـا روش آنالـیز واریانس دوطرفه که در آن نوع مداخله مانـند غلظـت‌هـای مخـتلف داروهـا بـه‌عـنوان متغیر بین آزمایش (between subjects variable) و زمـان ۵، ۱۰، ۱۵ تا ۶۰ دقیقه به‌عنوان متغیر درون آزمایش (within subjects variable) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

زمانـی‌کـه آنالـیز واریـانس دوطـرفه تداخل معـنی‌دار بیـــن زمـان و نـوع را نشـــان داد، برای هر زمان مشخص یک آنالـیز واریـانـــس یـک‌طـــرفه و در مـوارد لـزوم یک تست بعدی (post hoc) کـه آزمـون (Student Newman keuls) بود انجام شـد. تمامی آزمون‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS (۱۱/۵) انجـام و همـواره مقـدار p کمـتر از ۰/۰۵ به‌عنوان تفاوت معنی‌دار تلقـی گـردید. نمونه‌ها شامل: ۶ بافت بوده و کلیه داده‌ها به‌صورت میانگین و خطای استاندارد ارایه شده است.

نتایج

۱- اثر غلظت‌های مختلف پاراکسون بر پاسخ عضله به تحریک الکتریکی عصب

در یـک سـری آزمـایش، غلظـت‌های ۰/۰۱، ۰/۰۳، ۰/۱، ۰/۳ و ۱ مـیکرومولار پاراکسـون مـورد اسـتفاده قـرار گرفت. پاراکسون در غلظـت ۰/۰۱ و ۰/۰۳ میکرومولار به‌ترتیب باعث افزایش تدریجی حدود ۱۵٪ و ۷۵٪ در ارتفاع تکانه‌های عضلانی تا پایان ۶۰ دقیقه گردید. پاراکسون با غلظت۰/۱ میکرومولار تقریباً بلافاصله (پس از ۵ دقـیقه) موجـب افـزایش قـابل ملاحظـه‌ای در ارتفـاع تکانـه‌ها گـردیدکه نهایتاً این افزایش در دقیقه ۲۰ به حداکثر (۱۰۵٪) رسید و تـا دقیقه ۶۰ تقریباً در همان حد باقی ماند. هنگامی‌که پاراکسون به محیط اضافه نگردید و یا فقط حلال آن به محیط اضافه گردید، هیچ تغییری در ارتفاع تکانه‌ها ایجاد نشد (شکل۱).

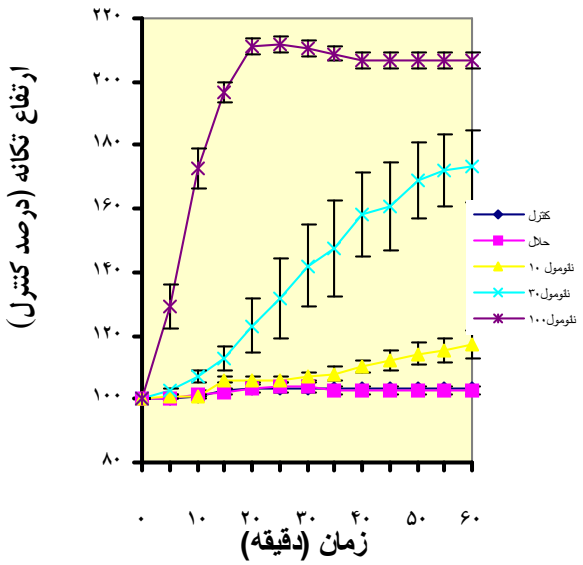
پاراکسـون در غلظـت ۰/۳ مـیکرومولار در دقـیقه ۱۰ – ۵ باعـث انقـباض پایدار عضله گردید. این انقباض در مواردی (۴ از ۶ مورد) تا دقیقه ۶۰ پایدار بود و در مواردی پس از مدتی (۵۰ – ۳۰ دقیقه) به حالت پایه بازگشت. غلظت یک میکرومولار پاراکسون در تمامی موارد منجر به انقباض پایدار گردید.

بـه ایـن ترتیـب غلظـت ۰/۱ میکرومولار پاراکسون که بـدون ایجـاد انقـباض عضلانی پایدار، صرفاً موجب افزایش ارتفاع تکانـه‌های عضلانی گردید و این افزایش به‌طور متوسط به بیش از ۱۰۰٪ رسـید کـه غلظـت مناسـبی جهـت بررسی اثرات آنتی‌دوتی

www.SID.ir

Archive of SID

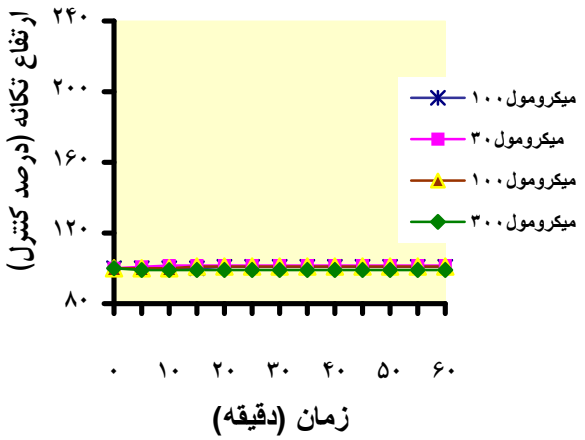
اکسایم‌های مختلف از جمله پرالیدوکسایم تشخیص داده شد و در آزمایشات این غلظت به‌کار گرفته شد.



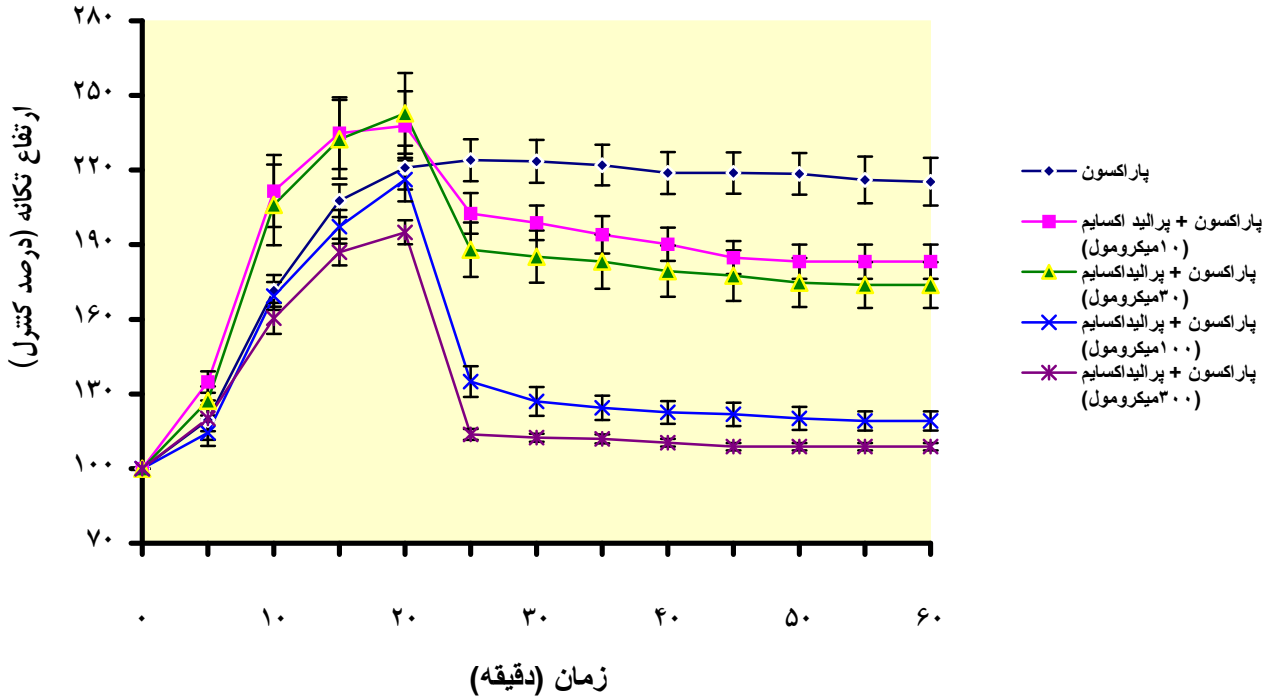
شکل ۱- اثر غلظت های مختلف پاراکسون بر ارتفاع تکانه های عضلانی ناشی از انقباض عضله پس از تحریک الکتریکی، ارتفاع تکانه‌ها در شرایط عدم افزودن پاراکسون (کنترل) و افزودن حلال پاراکسون (حلال) هیچ‌گونه تغییری پیدا نکرد. نقاط نماینده میانگین ۶ آزمایش می باشند که به همراه خطای استاندارد نشان داده شده است.

۲- اثر غلظت‌های مختلف پرالیدوکسایم بر پاسخ عضله به تحریک الکتریکی عصب

در این سری آزمایشات، پرالیدوکسایم در غلظت‌های ۱۰، ۳۰، ۱۰۰ و ۳۰۰ میکرومولار به تنهایی هیچ تأثیری بر ارتفاع تکانه‌ها یعنی پاسخ عضله به تحریک الکتریکی عصب از خود نشان نداد (شکل۲).



شکل۲- اثرات غلظت‌های مختلف پرالیدوکسایم بر روی ارتفاع تکانه‌های عضلانی ناشی از تحریک الکتریکی عصب، نقاط نشانگر میانگین ۶ آزمایش است که به همراه خطای استاندارد نمایش داده شده است.



شکل۳- اثر غلظت‌های مختلف پرالیدوکسایم در برگرداندن اثر افزایشی ۰/۱ میکرومولار پاراکسون بر روی ارتفاع تکانه‌های عضلانی ناشی از تحریک الکتریکی عصب هنگامی که ۲۰ دقیقه بعد از به‌کارگیری پاراکسون به محیط اضافه می‌گردد. نقاط نشانگر میانگین ۶ آزمایش است که به همراه خطای استاندارد نمایش داده شده است.

www.SID.ir

Archive of SID

۳- اثر پرالیدوکسایم بر افزایش ارتفاع تکانه‌های عضلانی ناشی از پاراکسون

در این سری آزمایشات، پرالیدوکسایم در غلظت‌های ۱۰، ۳۰، ۱۰۰ و ۳۰۰ میکرومولار توانست افزایش پاسخ به پاراکسون را به‌صورت وابسته به غلظت کاهش دهد، به‌طوری که در غلظت‌های ۱۰۰ و ۳۰۰ میکرومولار تقریباً به‌طور کامل این اثر را برگرداند (شکل۳). همانطور که از شکل ۳ برمی‌آید، عمده اثر غلظت‌های مختلف پرالیدوکسایم که ۲۰ دقیقه پس از پاراکسون به محیط اضافه می‌گردید، در ظرف ۵ دقیقه (یعنی تا دقیقه ۲۵ آزمایش) مشاهده شد و پس از آن اثرات فقط اندکی بیشتر شده و یا تقریباً بدون تغییر می‌ماند.

بحث

اغلب مطالعات انجام شده برای بررسی اثرات ارگانوفسفره‌ها آنزیماتیک بوده و کمتر به‌صورت عملکردی (functional) می‌باشد [۳، ۸، ۱۲، ۱۳، ۱۴، ۱۵، ۱۶]. آنچه مسلم است، به‌دست آوردن و معرفی یک روش (set up) ساده جهت بررسی اثرات سموم ارگانوفسفره و حتی سایر آنتی‌کولین استرازها که به‌صورت روزافزونی به جمع آفت‌کش‌ها و حشره‌کش‌های فعلی اضافه می‌گردند، ضروری است. براساس مطالعات انجام شده، استفاده از روش به‌کار رفته در این مطالعه برای بررسی انتقال عصبی- عضلانی با توجه به ویژگی‌های بافتی عضله دو سر گردن جوجه مناسب و قابل اعتماد نشان داده است. نتایج به‌دست آمده از آزمایشات اخیر نیز نشان می‌دهد که پاسخ‌های عضلانی به‌دنبال اثر غلظت‌های مختلف پاراکسون و برگرداندن این اثرات به‌وسیله خواص آنتی‌دوتی پرالیدوکسایم تکرار پذیر، معنی‌دار و قابل اعتماد است و روش به‌کار گرفته شده برای بررسی اثرات کولینرژیکی- نیکوتینی مواد مختلف بر عملکرد عضلات مخطط بسیار مناسب می‌باشد. به‌علاوه این روش نه تنها اثرات خاص ارگانوفسفره را بر عضلات مخطط قابل ارزیابی می‌سازد، بلکه به‌همراه مطالعات آنزیماتیک می‌تواند کسب جزئیات بیشتری از اثرات آن‌ها را امکان‌پذیر سازد.

به‌کارگیری غلظت‌های مختلف پاراکسون نشان داد که غلظت ۱۰۰ نانومولار (۰/۱ میکرومولار) ضمن این‌که حداکثر پس از ۲۰ دقیقه افزایش مناسبی (بیش از ۱۰۰٪) در ارتفاع تکانه‌ها ایجاد می‌کند، انقباض عضلانی پایدار ایجاد نمی‌کند و همین امر این امکان را فراهم می‌سازد که اثرات آنتی‌دوتی مواد مختلف از جمله اکسایم‌ها قابل بررسی گردد. بنابراین، غلظت ۱۰۰ نانومولار برای بررسی اثرات پرالیدوکسایم مورد استفاده قرار گرفت. در حقیقت هدف از به‌کارگیری غلظت‌های مختلف پاراکسون، یافتن غلظت مناسبی از آن بود که ضمن افزایش پاسخ به تحریک الکتریکی و افزایش ارتفاع تکانه‌ها موجب انقباض پایدار (contracture) عضله نگردد که این امر با به‌کارگیری غلظت ۰/۱ میکرومولار امکان‌پذیر گردید، در حالی‌که غلظت‌های پایین‌تر در مدت زمان مناسب افزایش لازم در ارتفاع تکانه‌ها را سبب نگردیدند و غلظت بالاتر سبب انقباض پایدار کامل یا نسبی گردیده و ارتفاع تکانه‌ها را به‌نحو نامطلوبی تحت تأثیر قرار دادند. البته به‌کاربردن غلظت‌هایی که انقباض پایدار و طولانی مدت ایجاد می‌کنند و مطالعه اثرات اکسایم در آن شرایط نیز نتایج دیگری را به‌دست خواهد داد.

پرالیدوکسایم به‌دلیل اثرات اثبات شده احیاءکنندگی آنزیمی انتخاب مناسبی برای ارزیابی روش به‌کاربرده شده جهت بررسی احیاءکننده‌های احتمالی آنزیم استیل‌کولین استراز مهار شده با انواع آنتی‌کولین استرازهای ارگانوفسفره است[۱۷، ۱۸، ۱۹، ۲۰]. پرالیدوکسایم هنگامی‌که در غلظت‌های مختلف به تنهایی به‌کار برده شد، هیچ‌گونه تأثیر قابل ملاحظه‌ای بر عملکرد عضله (ارتفاع تکانه‌ها) از خود به‌جای نگذاشت.

نتایج به‌دست آمده از اثرات پرالیدوکسایم در غلظت‌های ۱۰۰ و ۳۰۰ میکرومولار نشان داد که پرالیدوکسایم در این غلظت‌ها اثرات ناشی از پاراکسون ۰/۱ میکرومولار را تقریباً به‌طور کامل بازگرداند. ولی در غلظت‌های پایین‌تر این اثرات آنتی‌دوتی به‌صورت وابسته به غلظت کمتر بود. لذا، پرالیدواکسایم احتمالاً با غلظت ۱۰۰۰ برابر قادر خواهد بود، اثرات آنتی‌دوتی قابل قبولی را ایجاد نماید. به‌علاوه نتایج این آزمایشات نشان داد که بررسی

www.SID.ir

Archive of SID

اثـرات غلظـت‌های مختلف یک آنتی‌دوت و مقایسه آنتی‌دوت‌های مختلف با این روش به‌صورت قابل اعتمادی مقدور می‌باشد.

در مجموع هدف از انجام این سری از آزمایشات رسیدن بـه یـک روش سـاده و در عیـن حـال مناسـب جهـت بررسـی اثـرات مواد مخـتلف بـر روی عملکـرد عضـلات مخطـط کـه بـا تحـریک گـیرنده‌های نیکوتینی استیل‌کولین منقبض می‌گردند و نیز بررسی اثرات آنتی‌دوتی مواد مختلف در برگرداندن این اثرات بوده است. از طـرف دیگر پاراکسون که یک آنتی‌کولین استراز ارگانوفسفره قوی و در عیـن حـال در دسترس بود مور د مطالعه قرار گرفت و غلظت مناسـب بـرای ایـن قبـیل آزمایشـات مشخص گردید و در نهایت نشـان داد کـه اثـرات اکسایم‌های مختلف نیز در برگرداندن اثرات پاراکسـون و سـایر آنتـی‌کولیـن اسـترازهای ارگانوفسـفره نـیز با به‌کارگیری این روش به‌خوبی قابل مطالعه است.

منابع

1- Moore DH. Long term health effects of low dose exposure to nerve agent. J Physiol Paris. 1998; 92: 325 – 28.

2- Balali-Mood M, Shariat M. Treatment of organophosphate poisoning. Experience of nerve agents and acute pesticide poisoning on the effects of oximes. J Physiol Paris. 1998; 92: 375 - 78 C.

3- Peter JV, Cherian AM. Review Of Insecticides. Anaesth Intensive care, Health & Medical Complete. 2000; 28: 11 – 21.

4- Weng-Keong Loke, Meng-Kwoon Sim, Mei-Lin Goc. O-Substituted derivatives of pralidoxime: muscarinic properties and protection against soman effects in rats. Eur J Pharmacol. 2002; 442: 279 – 87.

5- Kassa J, Fusek J. The influence of anticholinergic drug selection on the efficacy of antidotal treatment of soman-poisoned rats . Toxicol 2000; 154: 67 – 73.

6- Santos RP, Cavaliere MJ, Puga FR, Narciso ES, Pelegrino JR and Calore EE. Protective Effect of Early and Late Administration of Pralidoxime against Organophosphate Muscle Necrosis. Ecotoxicol Environ Saf. 2002; 58: 48 - 51.

7- Singh G, Avasthi G, Khurana D, Whig J, Mahajan R. Neurophysiological monitoring of pharmacological manipulation in acute organophosphate (OP) poisoning. The effects of pralidoxime, magnesiumsulphate and pancuronium. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1998; 107: 140 - 48.

8- Luo C, Leader H, Radic Z, Maxwell DM, Taylor P, Doctor BP, Saxena A. Two possible orientations of the HI-6 molecule in the reactivation of organophosphate-inhibited acetylcholinesterase. Biochem Pharmacol. 2003; 66: 387 - 92.

9- Johnson MK, Glynn P. Neuropathy target esterase (NTE) and organophosphorus- induced delayed polyneuropathy (OPIDP): recent advances. Toxicol lett. 1995; 82/83: 459 - 63.

10- Ginsborg BL, Warriner J. The isolated chick biventer cervicis nerve-muscle preparation. Br J Pharmacol. 1960; 15: 410.

11- Poorheidari Gh. Potassium channel blockers: purification, pharmacological characterisation and effects on learning and memory, pp:43-50. Strathclyde University. Master's Thesis. Glasgow. UK. 1996.

12- Barril J, Tormo N, Diaz-Alejo N, Vilanova E. Organophosphorus inhibition and heat inactivation kinetics of particulate and soluble forms of peripheral nerve neuropathy target esterase. J Biochem Toxicol. 1995; 10: 211 - 8.

13- Ray R, Boucher LJ, Broomfield CA, Lenz DE. Specific soman-hydrolyzing enzyme activity in a clonal neuronal cell culture. Biochim Biophys Acta. 1998; 967: 373 - 81.

14- Cowan FM, Broomfield CA, Lenz DE, Shih TM. Protective action of the serine protease inhibitor N-tosyl-L-lysine chloromethyl ketone (TLCK) against acute soman poisoning. J Appl Toxicol. 2001; 21: 293 - 6.

15- Lallement G, Demoncheaux JP, Foquin A, Baubichon D, Galonnier M, Clarencon D, Dorandeu F. Subchronic administration of pyridostigmine or huperzine to primates: compared efficacy against soman toxicity. Drug Chem Toxicol. 2002; 25: 309 - 20.

16- Helen M Thompson. Esterases as Markers of Exposure to Organophosphates and Carbamates. Ecotoxicol. 1999; 8: 369 - 84.

17- Johnson S, Peter JV, Thomas K, Jeyaseelan L, Cherian AM . Evaluation of two treatment regimens of pralidoxime (1 gm single bolus dose vs 12 gm infusion) in the management of organophosphorus poisoning. J Assoc Physicians Ind. 1996; 44: 529 - 31.

18- Patial RK, Kapoor D. Pralidoxime for reducing nicotinic cholinergic morbidity in organophosphate poisoning. J Assoc Physicians India. 1998 Jul; 46: 668.

19- Zheng G, Song S, Li M. Comparison on effects between concentrated-dose and non-concentrated- dose pralidoxime chloride on respiratory muscle paralysis in acute organophosphorus pesticide poisoning. Zhonghua Nei Ke Za Zhi. 2000; 39: 655 - 7.

20- Jeevarathinam K, Ghosh AK, Srinivasan A, Das Gupta S. Pharmacokinetics of pralidoxime chloride and its correlation to therapeutic efficacy against diisopropyl fluorophosphate intoxication in rats. Pharmazie. 1988; 43: 114 - 5.

www.SID.ir