

## A Review of Novichok Toxicology

Soltaninejad K.\*<sup>1</sup> *PhD*

<sup>1</sup> Department of Forensic Toxicology, Legal Medicine Research Center, Legal Medicine Organization, Tehran, Iran

### Abstract

**Introduction:** Novichoks is considered the fourth generation of chemical weapons and nerve agents (NA) category. NAs were produced and developed during the Cold War in the (former) Soviet Union. Due to the confidentiality of these agents' manufacturing processes, there is little information about these compounds' properties. Like other NA, Novichoks are organophosphorus compounds that have non-competitive and irreversible inhibitory effects on the Acetylcholinesterase. Preliminary data described a high potency as 5-8 times more than VX for these agents. Although these compounds have not yet been used as chemical weapons on battlefields, the use of these agents in chemical terrorist attacks in recent years has made it necessary for medical professionals to become more familiar with the dangers and toxicological aspects of these agents. In addition to reviewing the history of development and production, chemical structure, mechanism of action, toxicokinetics, and toxicology of these agents, the latest information on diagnosis and treatment of poisoning with these agents will be reviewed.

**Conclusion:** Contrary to the initial data, it seems that the poisoning caused by Novichok is like other organophosphate agents and can be managed successfully by performing rapid and appropriate treatment measures. Due to the global threat of terrorist incidents with these agents, the medical team is familiar with these poisons for optimal diagnosis and treatment of victims.

### Keywords

Novichok [Not Found]

Chemical Weapons [Not Found]

Nerve agents [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/2009706>]

Toxicology [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68014116>]

---

\*Corresponding Author

Tel: +98 (21) 55613731

Fax: +98 (21) 55613731

Postal Address: Legal Medicine Organization, South side of the Park-e Shahr, Behesht street, Tehran, Iran

Postal Code: 1114795113

kamsoltaninejad@gmail.com

Received: December 13, 2020

Accepted: February 21, 2021

ePublished: February 27, 2021

## مروری بر سم‌شناسی نوویچوک

کامبیز سلطانی‌نژاد PhD

گروه سم‌شناسی قانونی، مرکز تحقیقات پزشکی قانونی، سازمان پزشکی قانونی کشور، تهران، ایران

## چکیده

**مقدمه:** نوویچوک‌ها به‌عنوان نسل چهارم سلاح‌های شیمیایی و از دسته عوامل اعصاب محسوب می‌شوند. این دسته از عوامل اعصاب در دوران جنگ سرد و در اتحاد جماهیر شوروی (سابق) تولید شدند. با توجه به محرمانه‌بودن فرآیند ساخت این عوامل، اطلاعات کمی در رابطه با خصوصیات این ترکیبات وجود دارد. مانند سایر عوامل اعصاب، نوویچوک‌ها از دسته ترکیبات ارگانوفسفره هستند که دارای خاصیت مهار غیرقابل‌بازگشت‌ناپذیر آنزیم استیل‌کولین‌استراز هستند. اطلاعات اولیه قدرتی بیش از ۵-۸ برابر از عامل VX را برای این ترکیبات ارائه نمودند. اگرچه این ترکیبات تاکنون به‌عنوان سلاح شیمیایی در نبردها، مورد استفاده قرار نگرفته‌اند، با این وجود استفاده از این عوامل در حملات تروریستی شیمیایی در سال‌های اخیر، سبب شد که لزوم آشنایی هر چه بیشتر با مخاطرات و جنبه‌های سم‌شناسی این عوامل برای گروه پزشکی اهمیت بیشتری یابد. در این مقاله ضمن مروری بر تاریخچه توسعه و تولید، ساختار شیمیایی، مکانیزم اثر، توکسیکوکینتیک و سم‌شناسی این عوامل، به بررسی آخرین اطلاعات در رابطه با روش‌های تشخیص و درمان مسمومیت با این عوامل نیز پرداخته شد.

**نتیجه‌گیری:** برخلاف اطلاعات اولیه، به‌نظر می‌رسد که مسمومیت ناشی از نوویچوک مانند سایر عوامل ارگانوفسفره است و با انجام اقدامات درمانی سریع و مناسب قابل مدیریت است. با توجه به وجود تهدید جهانی در زمینه حوادث تروریستی با این عوامل، آشنایی گروه پزشکی با این سموم برای تشخیص و درمان بهینه قربانیان، ضروری است.

**کلیدواژه‌ها:** نوویچوک، سلاح‌های شیمیایی، عوامل اعصاب، سم‌شناسی

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۰۹/۲۳

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۱۲/۰۳

نویسنده مسئول: kamsoltaninejad@gmail.com

## مقدمه

سلاح‌های شیمیایی (Chemical weapons) یا جنگ‌افزارهای شیمیایی (Chemical Warfare Agents) به هر نوع سلاحی که طراحی و استفاده‌آمده آن برای آسیب، ناتوانی یا مرگ بر اساس خاصیت سمی عوامل شیمیایی باشد، اطلاق می‌شود<sup>[1]</sup>. این سلاح‌ها با توجه به توانایی ایجاد آسیب و کشتار در میزان بالا، همراه سلاح‌های زیستی، تابشی و هسته‌ای (Biological, Radiologic and Nuclear weapons) به‌عنوان سلاح‌های کشتار جمعی (Weapons of Mass Destruction; WMD) طبقه‌بندی می‌شوند<sup>[1]</sup>.

سلاح‌های شیمیایی را می‌توان بر اساس معیارهای مختلفی مانند ساختار شیمیایی، حالت فیزیکی، درجه سمیت، اثرات سمی و اندام‌های هدف طبقه‌بندی نمود. به‌طور متداول، سلاح‌های شیمیایی را به انواع مختلفی مانند عوامل اعصاب (Nerve Agents)، تاول‌زا (Vesicants or Blistering Agents)، شیمیایی خفه‌کننده (Chemical Asphyxiants)، محرک و آزارسان ریوی (Pulmonary Irritants)، اشک‌آور یا کنترل

اغتشاشات (Tearing Agents or Riot Control Agents) و ناتوان‌کننده (Incapacitating Agents) تقسیم‌بندی می‌کنند<sup>[1]</sup>.

یکی از مهم‌ترین انواع سلاح‌های شیمیایی، عوامل اعصاب هستند. این عوامل از نظر ساختار شیمیایی جزو ترکیبات آلی فسفردار یا ارگانوفسفره‌ها هستند که با مهار آنزیم استیل‌کولین‌استراز به‌عنوان یکی از قوی‌ترین و سمی‌ترین سلاح‌های شیمیایی محسوب می‌شوند<sup>[1, 3]</sup>. از عوامل اعصاب مانند تابون و سارین به‌عنوان سلاح شیمیایی در تاریخ جنگ‌ها از جمله جنگ ایران و عراق (۱۳۵۹-۶۷) استفاده شد و از انواع دیگر این عوامل، سارین و VX در حملات تروریستی در برخی از کشورها به‌کار گرفته شده است<sup>[1, 2, 4]</sup>. در سالیان اخیر، از یک دسته از جدیدترین، ناشناخته‌ترین و در عین حال سمی‌ترین عوامل اعصاب موسوم به نوویچوک (Novichok) در حملات تروریستی استفاده شده است.

لزوم آشنایی هر چه بیشتر با خصوصیات شیمیایی و سم‌شناسی پایه و بالینی این دسته از عوامل اعصاب برای تمامی شاغلان گروه پزشکی به‌ویژه آن دسته از متخصصانی که در امر پاسخ به حوادث تروریسم شیمیایی، تشخیص و مدیریت درمان مسمومان و بررسی و تایید علت مسمومیت و فوت ناشی از حوادث تروریسم شیمیایی دخیل هستند، از جمله متخصصان طب اورژانس، سم‌شناسی بالینی، پزشکی قانونی و سم‌شناسی قانونی ضروری به‌نظر می‌رسد. هدف از این مقاله، مروری بر جنبه‌های سم‌شناسی نوویچوک شامل تاریخچه، ساختار شیمیایی، خصوصیات فیزیکوشیمیایی، مکانیزم اثر، سمیت، توکسیکوکینتیک، علایم و نشانه‌های بالینی، تشخیص و بررسی آخرین تازه‌های درمان مسمومیت با آن است.

## تاریخچه

قبل از شروع جنگ جهانی دوم، در آلمان در سال ۱۹۳۴، با هدف ساخت حشره‌کش‌های صناعی جدید، طرحی در شرکت صنایع شیمیایی فاربن تحت نظارت شیمیدان آلمانی، دکتر گرهارد شرایدر آغاز شد<sup>[4-6]</sup>. از سال ۱۹۳۶، گروه تحقیقاتی شرایدر تحقیقات نظام‌مندی را برای سنتز حشره‌کش‌های جدید بر ترکیبات شیمیایی از دسته ارگانوفسفره‌ها شروع کرد و توانست تا پایان مدت این طرح (در حدود ۱۰ سال)، بیش از ۲۰۰۰ ماده شیمیایی با ساختار ارگانوفسفره سنتز نمایند<sup>[5, 6]</sup>. در سال ۱۹۳۶، برای اولین بار آلمانی‌ها موفق به سنتز اولین ماده بسیار سمی از دسته ارگانوفسفره‌ها با نام تابون (Tabun, GA) شدند. در سال ۱۹۳۹، دومین ماده از این دسته شیمیایی، به نام سارین (Sarin, GB) سنتز شد که سمیت آن ۱۰ برابر بیشتر از تابون بود<sup>[7]</sup>. نام سارین به افتخار دانشمندانی که در گروه تحقیقاتی که موفق به سنتز این ماده شدند، از حروف نام این افراد اقتباس شد (Schröder, Ambros, Ritter, van der Linde)<sup>[6, 7]</sup>.

مطالعات اولیه در زمینه بررسی اثرات سمی تابون بر حیوانات آزمایشگاهی نشان‌دهنده ایجاد سمیت شدید و مرگ طی ۲۰ دقیقه از شروع تماس با این ماده بود. در ژانویه ۱۹۳۷، شرایبر و همکارش برای اولین بار تجربه مسمومیت انسانی با تابون را در خود گزارش نمودند. این تجربه متعاقب پاشیدن یک قطره از تابون روی میز آزمایشگاهی و بروز میوز و تنگی نفس در شرایبر و دستیارش حاصل شد [7].

متعاقب دستور صادره در سال ۱۹۳۵ از سوی دولت آلمان نازی به الزام ارسال کلیه اختراعات و تولیدات صنعتی در این کشور به ارتش برای بررسی کاربرد نظامی احتمالی آنها، در سال ۱۹۳۷، آلمان برای بررسی قابلیت استفاده نظامی از این ترکیبات، ارسال شد [6, 7]. در بررسی‌های اولیه با توجه به سمیت بالای ترکیبات، توانایی استفاده نظامی از این مواد به‌عنوان سلاح شیمیایی مشخص شد و بر این اساس، کلیه مراحل سنتز و تحقیق روی این عوامل به‌عنوان فرآیندی محرمانه و با کد **Trilon** در نظر گرفته شد [6, 7]. در سال ۱۹۴۴ و در اواخر سال‌های جنگ جهانی دوم، آنالوگ شیمیایی جدیدی از تابون و سارین، به نام **Soman (GD)** توسط دو تن از دانشمندان برجسته شیمی آلمان، به نام‌های ریچارد کوهن و کنراد هنکل سنتز شد [6]. در این سال‌ها، آلمانی‌ها روی سه عامل دیگر از مشتقات سارین به نام‌های **کلروسارین (GC)**، **اتیل‌سارین (GE)** و **سیکلوسارین (GF)** در حال تحقیق بودند. تابون، سارین، کلروسارین، اتیل‌سارین، سیکلوسارین و **Soman** را به‌عنوان رده **G** عوامل اعصاب طبقه‌بندی می‌نمایند. در این نام‌گذاری، حرف **G** از واژه **Germany** گرفته شده است که بیانگر ساخت این عوامل در آلمان است [4, 6, 7]. هر چند تا آوریل ۱۹۴۵، نزدیک به ۹۰۰۰ تن تابون، ۱۳۰۰ تن سارین و ۲۰ تن **Soman** توسط صنایع شیمیایی آلمان تولید شده بود، ولی به دلایل مختلفی مانند: عدم موافقت شخصی **آدولف هیتلر** به استفاده از سلاح‌های شیمیایی در نبرد (به دلیل داشتن تجربه ناخوشایند از مجروحیت در اثر استفاده از گاز خردل در جریان جنگ جهانی اول)، ترس از حملات متقابل و انتقام‌جویانه متفقین و ارزیابی مقامات نظامی آلمان در عدم اطمینان از تاثیرات راهبردی این دسته عوامل شیمیایی، از این تسلیحات شیمیایی در طول جنگ جهانی دوم استفاده نشد [6, 7].

بعد از پایان جنگ جهانی دوم و بعد از دستیابی متفقین به اسناد محرمانه در خصوص دانش و فناوری تولید، تجهیزات و کارخانه‌های ساخت و متخصصان آلمانی دخیل در طرح تولید این عوامل شیمیایی، اقدامات زیادی با هدف تحقیق و توسعه و تولید عوامل جدید اعصاب انجام شد. در سال ۱۹۴۹، شیمی‌دان انگلیسی، **رانجیت گوش**، در آزمایشگاه صنایع شیمیایی امپراتوری در انگلستان (**Imperial Chemical Industries; ICI**) موفق به سنتز یک دسته جدید از عوامل ارگانوفسفره با قابلیت بالای کاربرد نظامی شد. این دانشمند و همکارش موفق به سنتز آمیتون

به‌عنوان یک حشره‌کش شدند که مطالعات بعدی نشان از سمیت بالای این ماده داشت و بعدها با کد **VG** به‌عنوان یک سلاح شیمیایی در نظر گرفته شد [6, 7]. در سال ۱۹۵۲، دانشمندان انگلیسی موفق به سنتز ماده‌ای موسوم به **VX** به‌عنوان اولین عضو از یک رده جدید از عوامل ارگانوفسفره شدند که دارای سمیت و پایداری بسیار بیشتری نسبت به عوامل اعصاب رده **G** بود. این ماده بی‌رنگ و بی‌بو، در ابتدا به‌عنوان جایگزین حشره‌کش **DDT** (**Dichlorodiphenyltrichloroethane**) در نظر گرفته شد. ولی به‌علت سمیت بسیار زیاد آن، قابلیت استفاده به‌عنوان آفت‌کش در کشاورزی را نداشت و از این‌رو، در بررسی‌های انجام‌شده توسط آزمایشگاه تحقیقات سلاح‌های شیمیایی و بیولوژیک پارتون داون، به‌عنوان یک عامل اعصاب در رده سلاح‌های شیمیایی و دارای کاربرد نظامی طبقه‌بندی شد [7]. بر اساس اسناد منتشرشده، فناوری تولید **VX** از سوی دولت وقت انگلستان در ازای فناوری ساخت بمب هیدروژنی از دولت ایالات متحده آمریکا انجام و در اختیار این کشور قرار گرفت و به این طریق در سال ۱۹۶۲، تولید صنعتی **VX** در نیوپورت واقع در ایندیانا در آمریکا انجام شد [6, 7]. در این دوره، دانشمندان اتحاد جماهیر شوروی (سابق) به‌طور مستقل از انگلستان و آمریکا، سعی در ساخت و تولید ایزومرهای جدید **VX** نمودند و موفق به تولید ماده‌ای جدید به نام **VX روسی (Russian VX)** با علامت اختصاری **VR** یا **RVX**، ماده **۳۳ (Substance 33)** شدند. این ماده به‌عنوان الگویی برای تولید دسته جدیدی از عوامل اعصاب بعدی موسوم به نوویچوک مورد استفاده قرار گرفت. تولید سایر آنالوگ‌های **VX** توسط سایر کشورها دنبال شد و انواع مختلفی مانند **VX چینی (Chinese VX)** و با علامت اختصاری **CVX** و ترکیباتی مانند **VM** و **VE** تولید شد. این ترکیبات، به‌عنوان نسل دوم عوامل اعصاب (و نسل سوم سلاح‌های شیمیایی) موسوم به رده **V** (از واژه **Venomous** به معنی زهرآگین) در نظر گرفته شد [6].

ارایه اطلاعات در مورد ماهیت و خصوصیات فیزیکی‌شیمیایی و سم‌شناسی نوویچوک تا پایان پروژه فولیانت (از دهه ۱۹۷۰ میلادی تا اوایل دهه ۱۹۹۰ میلادی به‌مدت تقریبی ۲۰ سال و قبل از امضای کنوانسیون بین‌المللی منع سلاح‌های شیمیایی توسط روسیه) ممنوع بود. در سپتامبر سال ۱۹۹۲ و پس از فروپاشی اتحاد جماهیر شوروی، ویل میرزایانوف، متخصص شیمی تجزیه و عضو موسسه دولتی تحقیقات شیمی آلی و فناوری شوروی (به اختصار GosNIIOKhT) و یکی از پژوهشگران شرکت‌کننده در پروژه فولیانت، برای اولین بار در مقاله‌ای که در روزنامه اخبار مسکو (Moscow news) منتشر شد، اقدام به افشای این پروژه نمود<sup>[6, 8, 11]</sup>. بعد از چاپ این مقاله، وی به جرم خیانت به کشور بازداشت شد ولی چند ماه بعد به‌علت فشار افکار عمومی از زندان آزاد شد و به آمریکا مهاجرت نمود. به این ترتیب، جهان غرب از وجود تحقیقات محرمانه در اتحاد جماهیر شوروی روی نسل جدیدی از عوامل اعصاب با اثرات سمی بیشتر از عوامل اعصاب موجود، آگاه شد. با این وجود، بسیاری از خصوصیات فیزیکی‌شیمیایی، روش سنتز، سمیت و خصوصیات نظامی این عوامل به‌علت فوق محرمانه‌بودن طرح تا به امروز نیز ناشناخته باقی مانده است. عمده اطلاعات موجود در مورد نوویچوک نیز بر اساس مقالات، کتاب‌ها و مصاحبه‌های منتشرشده از سوی برخی از دانشمندان مانند میرزایانوف، ولادمیر اوگلف و آندری ژرنییاکوف که در گذشته در این طرح شرکت داشتند، ارایه شده است<sup>[8, 11]</sup>.

برای درک ابعاد ناشناخته این دسته از عوامل اعصاب، لازم به ذکر است که تا سال ۲۰۱۸، هیچ‌گونه مقاله‌ای در رابطه با این عوامل در پایگاه معتبر PubMed وجود نداشته است و تنها بعد از استفاده از این عوامل در حوادث کموتورویستی که در سال ۲۰۱۸ و بعد از آن رخ داد (که در ادامه مقاله به این حوادث اشاره خواهد شد)، تا زمان نگارش این مقاله مروری، تنها ۲۲ مقاله در رابطه با برخی از خصوصیات شیمیایی و سم‌شناسی این دسته از عوامل اعصاب در مجلات نمایه شده در این پایگاه به چاپ رسیده است.

### استفاده از نوویچوک در تروریسم شیمیایی

با وجود اینکه هیچ‌گاه از نوویچوک در تاریخ جنگ‌ها به‌عنوان سلاح شیمیایی استفاده نشد، با این وجود حملات تروریستی شیمیایی در سال‌های اخیر با استفاده از نوویچوک به‌عنوان عامل اعصاب، سبب افزایش توجه مجامع جهانی به این دسته از عوامل و اهمیت تحقیقات علمی و افزایش سطح دانش و آگاهی در خصوص مقابله با این عوامل شد. استفاده احتمالی از نوویچوک‌ها برای ترور شیمیایی بانکدار معروف روس، ایوان کیولیدی و منشی‌اش زارا اسماعیلووا در سال ۱۹۹۵ در مسکو، از طریق آغشته نمودن گوشی تلفن محل کارش، گزارش شد. در این حادثه تروریستی، کیولیدی در سن ۴۶ سالگی (سه روز بعد از مسمومیت) و منشی ۳۵ ساله‌اش (یک ماه بعد از مسمومیت) در بیمارستان بر اثر استفاده یک عامل ناشناخته از دسته عوامل

دست‌یابی به فناوری مناسب برای دوجزئی نمودن عوامل اعصاب سارین و VX بود. به این معنی که در این فناوری، از دو یا تعداد بیشتری از عوامل شیمیایی غیرسمی و جدا از هم (از نظر فیزیکی) به‌عنوان پیش‌ساز در مرحله نهایی سنتز سارین یا VX استفاده شده و تنها قبل از استفاده و شلیک مهمات و با اختلاط این پیش‌سازها، عامل سمی تولید شود<sup>[6, 8]</sup>. بنابراین سلاح‌های شیمیایی دوجزئی به‌علت استفاده از مواد شیمیایی غیرسمی در مرحله قبل از استفاده دارای مخاطرات سمی بسیار کمی در هر یک از فرآیندهای تولید، انبارش، انتقال یا امحا هستند. با این وجود، فناوری تولید این تسلیحات پیچیده است. در این دوره، هر چند، در ابتدا دانشمندان اتحاد جماهیر شوروی (سابق) اعتقادی به طرح آمریکایی‌ها در زمینه تولید تسلیحات شیمیایی دوجزئی نداشتند و آن را تنها برای دوزدن معاهده منع تسلیحات شیمیایی (که در آن زمان در حال تدوین بود)، می‌دانستند، با این وجود، گذشت زمان و مشکلات موجود در نگهداری و امحای تسلیحات شیمیایی تاریخ‌گذشته، دانشمندان این کشور را نیز متقاعد کرد تا نسبت به تحقیق و توسعه و تولید این نوع تسلیحات، اقدام نمایند<sup>[6, 8]</sup>. با توجه به اینکه عامل RVX تولید و انبار شده در زرادخانه‌های اتحاد جماهیر شوروی (سابق) نسبت به رطوبت حساس بود، بنابراین تولید تسلیحات دوجزئی روی این عامل متمرکز شد. در این راستا، طرح فوق محرمانه ارتش اتحاد جماهیر شوروی با نام فولیانت (Foliant) در فاصله سال‌های ۱۹۷۳ تا ۱۹۷۶ انجام شد<sup>[6]</sup>. از اهداف دیگر این طرح، ساخت نسل سوم عوامل اعصاب با سمیت بالاتر از عوامل رده V و غیرقابل شناسایی توسط دستگاه‌های آشکارساز استاندارد مورد استفاده توسط ارتش‌های کشورهای عضو پیمان آتلانتیک شمالی یا ناتو (NATO) بود. در پروژه فولیانت، بیش از ۲۰۰ شیمییدان و مهندس شرکت داشتند. در طی این طرح، حداقل سه عامل شیمیایی با کدهای A-230، A-232 و A-234 تولید شد<sup>[6, 8, 9]</sup>. این دسته جدید به‌عنوان رده A عوامل اعصاب نام‌گذاری شدند؛ هر چند تا مدت‌ها از افشای خصوصیات شیمیایی آنها خودداری شد. با توجه به پایداری کم این عوامل در محیط، تحقیقات وسیعی به‌منظور تولید عوامل شیمیایی دوجزئی از عوامل رده A، با کد نوویچوک (Novichok) آغاز شد<sup>[8, 10]</sup>. به عوامل اعصابی که در طی این طرح تولید شدند نیز نوویچوک (Newcomer) است<sup>[6, 8, 10]</sup>. در واقع نوویچوک نه یک ماده، بلکه به تعدادی از عوامل شیمیایی دوجزئی که آنالوگ‌های عوامل اعصاب رده A هستند، اطلاق می‌شود. این مواد با نام‌های A-242 (Novichok-5)، A-262 (Novichok-7) و Non name همراه A-234 و Substance-33 به‌عنوان عوامل اعصاب جدید شناخته شدند. در واقع، نوویچوک به‌عنوان نسل سوم از عوامل اعصاب و نسل چهارم سلاح‌های شیمیایی محسوب می‌شوند (نسل اول سلاح‌های شیمیایی، سولفور موستارد یا خردل گوگردار است)<sup>[6, 8]</sup>.

بیمارستان مرخص شدند. با این وجود، سرگئی به علت عوارض ناتوان‌کننده جسمی و روحی تحت درمان پزشکی قرار گرفت.

در آوریل ۲۰۱۸، متخصصان سازمان منع گسترش سلاح‌های شیمیایی (OPCW)، وجود عامل نوویچوک از نوع A-234 در نمونه‌های زیستی اسکریپال و دخترش و نمونه‌های محیطی به‌دست‌آمده از محل سکونت آنها را تایید نمودند [12, 15-17]. در ۳۰ ژوئن ۲۰۱۸ و به فاصله چند هفته از بروز حادثه مسمومیت اسکریپال، دو مورد مسمومیت حاد با علائم و نشانه‌های مشابه با مسمومیت با عامل اعصاب در یک زوج به نام‌های چارلی راولی و همسرش داون استورگس در شهر امزبری که در فاصله ۱۱ مایلی شمال سالزبری قرار دارد، گزارش شد. این حادثه از آنجا رخ داد که راولی در پارک یک شیشه مربوط به ادوکلن زنانه با مارک معروف Premier Jour (Nina Ricci) را پیدا می‌کند و آن را به منزل برده و به همسر خود هدیه می‌نماید. بعد از پاشیدن مقداری از محتویات بطری ادوکلن به مچ دست و بوییدن توسط همسرش، علائم و نشانه‌های مسمومیت در هر دو نفر ظاهر می‌شود. هر دو بیمار به بیمارستان محلی در سالزبری منتقل و در بخش مراقبت‌های ویژه بستری می‌شوند. یک هفته بعد، خانم استورگس بر اثر شدت مسمومیت، فوت می‌نماید. آقای راولی بعد از دو هفته بیهوشی و یک ماه بستری در بیمارستان، مرخص می‌شود ولی چند روز بعد به‌علت مننژیت، نابینایی و فلج دست چپ، دوباره در بیمارستان بستری می‌شود؛ ولی بعد از انجام معالجات، در نهایت از بیمارستان مرخص می‌شود، در حالی که دچار عوارض عصبی و روانی ناشی از مسمومیت شد. آزمایش‌های اولیه انجام‌شده توسط پلیس انگلستان و متعاقب آن آزمایش‌های تاییدی انجام‌شده در آزمایشگاه‌های OPCW، روی محتویات بطری ادوکلن، نشان‌دهنده وجود نوویچوک (از همان نوعی که در ترور اسکریپال از آن استفاده شده است) با درجه خلوص بالا (۹۸-۹۷٪) در بطری بود و به عبارتی، ادوکلن یافت‌شده، تقلبی و حاوی عامل اعصاب بوده است [12, 17].

این حادثه که به‌عنوان یکی از مهم‌ترین حوادث تروریسم شیمیایی با نوویچوک در جهان بود، با بروز تنش‌های سیاسی بین مقامات عالی‌رتبه دولتی در بریتانیا و کشورهای اروپایی با روسیه همراه بود. بریتانیا، دولت روسیه را مسئول اصلی و عامل ترور معرفی نمود، در حالی که دولت روسیه این اتهام را به شدت رد کرد و آن را یک داستان ساختگی از سوی سرویس‌های امنیتی انگلستان خواند. اخراج ده‌ها دیپلمات روسیه از بریتانیا، کشورهای اروپایی و آمریکا و در مقابل اخراج دیپلمات‌های بریتانیا و اروپا از خاک روسیه، تنها بخشی از این مجادله محسوب می‌شود [12]. در سپتامبر همان سال، پلیس انگلستان، دو نفر شهروند روس به نام‌های الکساندر پتروف و روسلان باشیروف را به‌عنوان مظنونان حمله تروریستی با نوویچوک به اسکریپال اعلام می‌کند. به ادعای آنها، این دو نفر عضو سازمان اطلاعات نظامی روسیه (GRU)

اعصاب ارگانوفسفره با گرید نظامی، فوت نمودند. با این وجود، تنها پس از ترور شیمیایی اسکریپال و دختر ۳۳ ساله‌اش یولیا، توجه جهانیان به استفاده از این عوامل اعصاب معطوف شد. با توجه به اهمیت این موارد، در این قسمت سعی شده است تا به این حوادث تروریستی با جزئیات بیشتری اشاره شود.

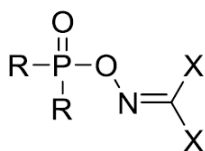
**ترور شیمیایی سرگئی اسکریپال و دخترش:** یکی از معروفترین موارد گزارش‌شده از تروریسم شیمیایی با نوویچوک، مربوط به ترور شیمیایی سرگئی اسکریپال، افسر سابق اداره اطلاعات نظامی روسیه و دخترش یولیا، است [6, 8, 9, 12]. اسکریپال به‌عنوان یک جاسوس دوجانبه، در سال ۲۰۰۶ در روسیه به جرم خیانت و ارایه اطلاعات طبقه‌بندی‌شده به بریتانیا، محکوم به زندان شده بود و پس از گذراندن مدتی از دوران محکومیت، در سال ۲۰۱۰، طی یک برنامه آزادسازی با افراد متهم به جاسوسی روسیه در آمریکا، مبادله و آزاد شد. وی بعد از آزادی، به انگلستان مهاجرت و درخواست پناهندگی نمود [13]. در تاریخ ۴ مارس ۲۰۱۸، اسکریپال و دخترش بعد از صرف شام در یک رستوران محلی، بیهوش بر نیمکتی در پارک نزدیک یک مرکز خرید در شهر سالزبری واقع در انگلستان، توسط پزشک و پرستاری که در حال عبور از آن منطقه بودند، پیدا شدند [6, 8, 9, 12]. بعد از حضور پلیس و نیروهای امدادی، بلافاصله این دو نفر به بیمارستان انتقال داده می‌شوند. بعد از بستری‌نمودن در بخش مراقبت‌های ویژه، اقدامات درمانی برای نجات مسمومان انجام می‌شود. در ضمن آزمایش‌های انجام‌شده بر نمونه‌های خون و ادرار مسمومان در آزمایشگاه علوم و فناوری دفاعی پارتون داون (بزرگترین آزمایشگاه تحقیقات سلاح‌های شیمیایی وابسته به وزارت دفاع انگلستان)، وجود یک عامل اعصاب با گرید نظامی (نوویچوک) در نمونه‌های زیستی این بیماران تایید شد [13, 14]. در ۱۲ مارس، نخست‌وزیر انگلستان، ترزا می، در مجلس عوام این کشور اعلام کرد که مسمومیت اسکریپال و دخترش، با استفاده از عامل نوویچوک با گرید نظامی انجام شده است [14].

در تاریخ ۲۹ مارس، بعد از تحقیقات به‌عمل‌آمده توسط واحد پلیس ضدتروریسم انگلستان و با نمونه‌برداری از نمونه‌های محیطی از ۵ ناحیه شهری، مشخص شد که بالاترین آلودگی با نوویچوک در نزدیکی منزل مسکونی اسکریپال بوده و با توجه به بالابودن میزان آلودگی با نوویچوک روی دستگیره درب ورودی منزل آنها، احتمال بروز مسمومیت در اثر تماس پوستی با این عامل تقویت شد [12]. قابل ذکر است که در جریان این تحقیقات و قبل از انجام آزمایش‌های تشخیصی روی شواهد و نمونه‌های صحنه، یکی از افسران پلیس مسئول تحقیق از محل زندگی اسکریپال، دچار علائم و نشانه‌های مسمومیت با عوامل اعصاب شد و در بیمارستان بستری شد، و بعد از درمان بعد از چند هفته از بیمارستان مرخص شد. یولیا بعد از چند هفته و سرگئی اسکریپال بعد از چند ماه بستری در تاریخ ۱۸ مه ۲۰۱۸ از

نمودند و آن را یک طرح برنامه‌ریزی شده از جانب مقامات دولت آلمان قلمداد نمودند [22].

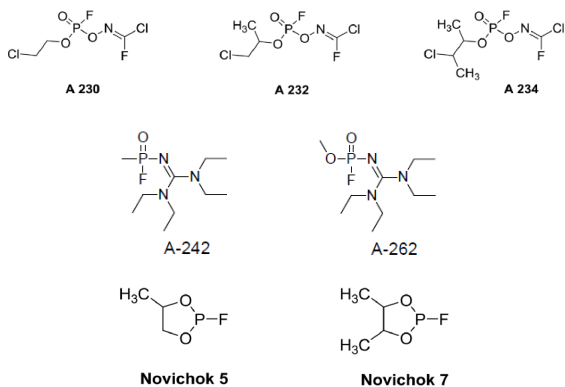
### شیمی

در حال حاضر اطلاعات کمی در مورد ساختار شیمیایی و روش سنتز عوامل نوویچوک وجود دارد. اطلاعات اولیه مربوط به ساختار شیمیایی نوویچوک‌ها بیشتر بر اساس اطلاعاتی است که توسط میرزایانوف و سایر دانشمندان ارایه شد. به‌طور کلی، عوامل اعصاب موسوم به نوویچوک، از دسته ترکیبات ارگانوفسفره حاوی بنیان‌های دی‌هالوفرمال‌دوکسیم بوده و بیشتر جزو دسته اکسیم‌های فسفریله یا فسفوروآمیدات (Phosphoramidates) دی‌هالونیتروزومتان (Dihalonitrosomethanes) یا نیترومتان (Nitromethanes) به‌عنوان پیش‌ساز تهیه می‌شوند. واکنش این مواد با هالیدهای فسفر، فسفیت، فسفات یا استرهای آلکیل فسفونات منجر به تشکیل مشتقات عمومی فرمالدوکسیم (Formaloximes) می‌شوند (شکل ۱).



شکل ۱ ساختار شیمیایی کلی نوویچوک [9]

در شکل ۱، جایگزینی موقعیت‌های X در ساختار مولکول فرمالدوکسیم با اتم‌های هالوژن مانند فلوئور، برم و کلر یا با سیانید و استخلاف گروه R در مولکول با هالوژن‌ها یا بنیان‌هایی مانند آلکیل، آلکیل‌آمینو و آلکوکسی سبب تشکیل این عوامل می‌شوند. از این‌رو، خانواده نوویچوک بیش از ۱۰۰ آنالوگ شیمیایی متفاوت را شامل می‌شوند که از این میان، تعداد محدودی از آنها به‌عنوان سلاح‌های شیمیایی فرموله شده‌اند. برخی از ساختارهای پیشنهادی برای برخی از پیش‌سازها و عوامل حد واسط نوویچوک‌ها در شکل ۲ ارایه شده‌اند [6, 9, 11].



شکل ۲ ساختار شیمیایی پیشنهادی برای برخی از آنالوگ‌های نوویچوک [6, 11]

بودند و دو روز قبل از بروز حادثه، با پروازی از مسکو به لندن آمده و تنها به مدت ۳۰ دقیقه در سالزبوری اقامت داشتند. هر چند این اتهامات توسط دولت روسیه هرگز پذیرفته نشد [18, 19].

قابل ذکر است که به‌علت کمبود داده‌ها و ماهیت ناشناخته عوامل نوویچوک، بسیاری از عوامل این رده در فهرست عوامل اعصاب ممنوعه در کنوانسیون بین‌المللی سلاح‌های شیمیایی مصوب OPCW قرار نداشتند. هر چند در نشست مورخ ۴-۶ آوریل ۲۰۱۱، شورای مشاوران علمی سازمان منع گسترش سلاح‌های شیمیایی، تعداد ۱۱ ماده سمی جدید که از بین آنها ۲ ماده دارای ساختار مشابه نوویچوک بود را در فهرست مواد ممنوعه قرار دادند، با این وجود تا زمان بروز حادثه تروریستی سالزبری، عوامل مورد استفاده در این حادثه در فهرست ممنوعه این کنوانسیون نبودند. تا اینکه در آوریل ۲۰۱۹، این عوامل نیز وارد فهرست مواد ممنوعه در کنوانسیون منع سلاح‌های شیمیایی قرار گرفتند [12, 15].

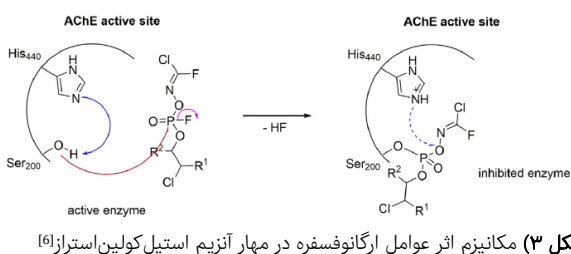
**ترور شیمیایی الکسی ناوالنی:** جدیدترین مورد از ترور شیمیایی با استفاده از نوویچوک، مربوط به الکسی ناوالنی از مخالفان دولت روسیه، در ۲۰ اوت ۲۰۲۰ است. وی در این روز قصد داشت با پرواز از تومسک (Tomsk) واقع در سیبری به مسکو برود. ناوالنی قبل از پرواز تنها یک فنجان چای در کافی‌شاپ فرودگاه می‌نوشد و بعد از آن سوار هواپیما می‌شود. در حین پرواز دچار تهوع، استفراغ و دردهای شدید شکمی می‌شود و با افزایش وخامت حال وی، خلبان ناچار به فرود اضطراری در شهر اومسک می‌شود. در این موقع ناوالنی بیهوش شده و وی را با آمبولانس به بیمارستانی در این شهر منتقل می‌نمایند. در بیمارستان، در بخش مراقبت‌های ویژه بستری و تحت درمان با ونتیلاتور قرار می‌گیرد. در تاریخ ۲۲ اوت ۲۰۲۰، بنا به درخواست همسرش، با اعزام یک فروند هواپیما از آلمان، ناوالنی برای ادامه درمان به برلین منتقل شده و در بیمارستان شارپته این شهر بستری می‌شود. در ۲۴ اوت، پزشکان آلمانی با انجام آزمایش‌های مربوط به اندازه‌گیری فعالیت آنزیم کولین‌استراز در خون و مشاهده کاهش فعالیت این آنزیم، فرضیه مسمومیت با عوامل اعصاب از دسته مهارکننده‌های آنزیم استیل‌کولین‌استراز را مطرح می‌نمایند. انجام آزمایش‌های تخصصی سم‌شناسی بعدی در آزمایشگاه نظامی ارتش آلمان و تایید آن توسط آزمایشگاه‌های OPCW در تاریخ ۶ اکتبر ۲۰۲۰، وجود عامل نوویچوک را در نمونه‌های خون و ادرار ناوالنی تایید می‌نمایند. این عامل مشابه همان عاملی است که در ترور اسکریپال و دخترش در سال ۲۰۱۸ استفاده شده و از سال ۲۰۱۹ در فهرست ممنوعه کنوانسیون بین‌المللی منع سلاح‌های شیمیایی قرار گرفته است [20, 21]. ناوالنی بعد از انجام اقدامات درمانی و ۲۴ روز بستری در بخش مراقبت‌های ویژه و در مجموع ۳۲ روز بستری، از بیمارستان مرخص می‌شود، در حالی که دچار ضعف شدید حرکتی در عضلات دست‌ها و پاها بوده و نیاز به انجام فیزیوتراپی روزانه برای بهبود حرکات اندام‌ها دارد. با این وجود مقامات روسیه هرگونه دخالت در مسمومیت ناوالنی را تکذیب

عوامل اعصاب رده G شامل تابون، سارین و سومان، دارای فراریت بالا و پایداری کم در محیط هستند، در حالی که عوامل اعصاب از دسته V مانند VX نسبت به گروه قبلی دارای فراریت کمتر بوده و پایداری بالایی در محیط دارند. هدف از سنتز ترکیبات رده A در واقع ایجاد تعادل بین فراریت این مواد و افزایش پایداری این عوامل در برابر رطوبت و نور در محیط بود. عوامل A-230، A-232 و A-234 دارای فشار بخار مانند تابون هستند. این عوامل دارای پایداری متوسط در محیط هستند. در اثر هیدرولیز این عوامل، HCl، HF، HCN و اکسیدهای سمی تولید می‌شوند [6, 8, 11, 26, 27].

در مطالعه انجام‌شده بر اساس مدل‌سازی رایانه‌ای، نیمه‌عمر هیدرولیز برای عوامل A-232 و A-234، Novichok-7، ۱۰-۳۰ روز و برای Novichok-5 کمتر از یک روز محاسبه شد. در ضمن، بر اساس مدل‌سازی رایانه‌ای امکان تخریب عوامل مذکور توسط میکروارگانیسم‌ها در محیط زیست (Biodegradation) وجود ندارد و به‌عبارتی این مواد در برابر تخریب زیستی، پایدار هستند [28].

### مکانیزم اثر

مکانیزم اثر نوویچوک همانند سایر سموم ارگانوفسفره، مهار غیررقابتی و غیرقابل بازگشت آنزیم استیل‌کولین‌استراز است [1, 5, 6, 9]. در شرایط فیزیولوژیک، استیل‌کولین‌استراز سبب هیدرولیز استیل‌کولین در پایانه‌های عصبی کولینرژیک و اتصال عصب-عضله شده و با تبدیل آن به کولین و استات سبب خاتمه فرآیند پیام‌رسانی می‌شود [1, 6, 29]. در جایگاه فعال آنزیم استیل‌کولین‌استراز، وجود سه اسیدآمینو سرین، گلوتامیک‌اسید و هیستیدین نقش بسیار مهمی را در ایفای عملکرد طبیعی آنزیم دارا هستند. در مهار آنزیم توسط عوامل اعصاب رده A و نوویچوک‌ها، با حمله نوکلئوفیلی، اتم فسفر موجود در مولکول ارگانوفسفره به گروه هیدروکسیل اسیدآمینو سرین موجود در جایگاه فعال آنزیم و خروج همزمان یون فلوئور از ساختار مولکول، سبب فسفریلاسیون آنزیم و مهار آن می‌شود (شکل ۳) [1, 6, 29].



با تشکیل پیوندهای مستحکم کووالانسی بین اتم فسفر مولکول ارگانوفسفره و اسیدآمینو سرین در جایگاه فعال آنزیم، مهار بازگشت‌ناپذیر آنزیم ایجاد می‌شود. در کمپلکس ایجادشده عوامل اعصاب رده A با آنزیم، به‌علت ایجاد پل نمکی در اثر فسفونیک

میرزابانوف [23]، نوویچوک‌ها را بر اساس اسکلت ساختاری Alkyl-Phosphoramidofluoridate یا Alkyl-phosphoramidofluoridate معرفی می‌نماید [15]. بر اساس اطلاعات ارائه‌شده توسط او، برای سنتز عامل A-232 از واکنش متیل‌فسفوروسیانیدوفلوریدات (Methyl-Phosphorocyanidofluoridate) با N,N-Diethylethanimidamide (N,N-Diethylethanimidamide) دی‌اتیل‌اتان‌ایمییدامید استفاده شده است. ماده حد واسط بعدی برای سنتز این عامل، از واکنش دی‌اتیل‌آمین با استونیتریل تهیه می‌شود [9, 23]. ماده ۳۳ نیز از واکنش ۲-متیل‌پروپیل‌متیل‌فسفونوسیانیدات (2-Methylpropyl-Methylphosphonocyanidate) و ۲-اتیل‌آمینو(اتان‌تیول) (2-(Ethylamino)Ethanethiol) ایجاد می‌شود [9]. در حالی که، بر اساس اطلاعات ارائه‌شده توسط دو دانشمند به نام‌های هانک الیسون و استیون هاواینگ عوامل اعصاب از دسته نوویچوک‌ها، دارای اسکلت ساختاری بر پایه Alkyl-Phosphorofluoridate و استخلاف‌های Carbonimidic هستند [15, 24, 25]. بر اساس مطالعات انجام‌شده توسط محققان سازمان منع گسترش سلاح‌های شیمیایی، مشتقات O-alkyl-alkyl phosphonamidate نیز به‌عنوان اسکلت ساختاری برای برخی از اعضای گروه نوویچوک در نظر گرفته شده‌اند [15].

### خصوصیات فیزیکی و شیمیایی

بر اساس اطلاعات موجود، عوامل A-230، A-232 و A-234 در دمای اتاق به‌صورت مایع و عوامل A-242 و A-262 به‌عنوان اولین عوامل اعصاب هستند که در دمای اتاق به شکل جامد هستند [11]. اشکال مایع از این عوامل را می‌توان با جذب سطحی قطرات مایع روی حامل‌های جامدی از جنس تالک، سیلیکاژل، خاک رس یا سنگ پا به‌صورت گرد (Dust) در آورد و برای مقاصد نظامی استفاده نمود [8, 24]. در جدول ۱، خلاصه‌ای از خصوصیات فیزیکی و شیمیایی عوامل اعصاب از رده‌های مختلف با هم مقایسه شده است [11].

جدول ۱) مقایسه خصوصیات فیزیکی و شیمیایی نوویچوک‌ها با VX

VX	A-234	A-232	A-230	خصوصیت فیزیکی
۲۶۷/۳۶۸	۲۲۴/۲۱۳	۲۱۰/۱۸۶	۱۹۴/۱۸۷	وزن مولکولی (دالتون)
۲۹۸	۲۵۸/۱	۲۳۹/۲	۲۳۵/۵	نقطه جوش (درجه سانتی‌گراد)
-۵۱	۳/۰۶	۵/۶۵	۵/۵۶	نقطه ذوب (درجه سانتی‌گراد)
۱/۰۶۲	۱/۴۱۴	۱/۵۱۵	۱/۶۱۲	چگالی (گرم بر سانتی متر مکعب)
۰/۰۰۰۷	۱/۷	۱/۴۸	۲/۱۳	فشار بخار (پاسکال)
مایع	مایع	مایع	مایع	حالت فیزیکی
۳۰	۰/۶۵۱۲	۱/۷۷۵	۴/۸۲۶	حلالیت در آب ۲۵ درجه (گرم بر لیتر)
مقاوم	نامشخص	مقاوم	مقاوم	پایداری در برابر رطوبت

افزایش می‌یابد. این ترکیبات به خوبی از راه پوست، مخاط دستگاه گوارش و دستگاه تنفسی جذب می‌شوند. در ضمن، این عوامل به راحتی از سد مغزی-خونی و جفت نیز عبور می‌نمایند. این عوامل توانایی تجمع در بافت چربی را دارند و با این وجود، داده‌های دقیق مربوط به توزیع، متابولیسم و حذف این عوامل در مدل‌های حیوانی یا داده‌های انسانی مانند نیمه‌عمر جذب و توزیع، مسیرها و محل‌های متابولیسم و متابولیت(های) احتمالی و مسیرهای دفع و نیمه‌عمر حذف آنها تاکنون در دسترس نیست<sup>[11]</sup>. با این وجود در تنها مطالعه انجام‌شده توسط کارکن در سال ۲۰۱۸، بر اساس مدل‌سازی رایانه‌ای و بررسی کمی رابطه ساختار-فعالیت (QSAR) و مقایسه انواع عوامل رده A با VX و VR به نتایج جالبی در رابطه با محاسبه پارامترهای فارماکوکینتیکی این ترکیبات رسید<sup>[28]</sup>. خلاصه داده‌های محاسبه‌شده مربوط به پارامترهای فارماکوکینتیکی این عوامل در مقایسه با VX در جدول ۲ ارائه شده است.

جدول ۲) مقایسه برخی از پارامترهای فارماکوکینتیکی محاسبه‌شده برای عوامل اعصاب رده A بر اساس مطالعات کارکن<sup>[28]</sup>

ترکیب	متابولیزم عبور اول	فراهمی زیستی (خوراکی)	زمان رسیدن به حداکثر غلظت پلاسمایی (دقیقه)	نیمه‌عمر (ساعت)
VX	۳۴	۶۵/۸	۷۰	۳/۵
A-230	۳۵	۶۴/۸	۵۷	۴/۱۳
A-232	۳۵	۶۴/۹	۵۳	۳/۲۱
A-234	۳۶	۶۳/۹	۵۳	۳/۴۰
A-242	۴۸	۵۱/۹	۵۵	۳/۵۰
A-262	۴۸	۵۱/۹	۵۵	۳/۵۰

### سمیت

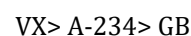
بر اساس اظهارات میرزایانوف و برخی از منابع، سمیت عوامل اعصاب رده A بسیار بیشتر از عامل VX است. به‌عنوان مثال، سمیت A-230، ۵-۸ برابر بیشتر از VX یا معادل روسی آن (VR) است. سمیت A-232، ۱۰ برابر سومان برآورد شده است. میرزایانوف، عوامل Novichok-5 و Novichok-7 را به‌عنوان عوامل فوق‌العاده سمی معرفی نمود<sup>[6, 23, 24]</sup>. علی‌رغم این ادعاها و پس از بروز موارد واقعی از مسمومیت در اثر استفاده از نوویچوک به‌عنوان عامل مورد استفاده در ترور، کارکن در مطالعه‌ای نشان داد که احتمالاً در مورد سمیت این عوامل نسبت به VX بزرگنمایی شده است و بر اساس محاسبات رایانه‌ای، میزان سمیت این عوامل نه‌تنها بیشتر از عامل VX نیست، بلکه سمیت این ترکیبات (بر اساس مقایسه LD50 محاسبه‌شده)، ۵-۷۵ برابر کمتر از VX برآورد شده است<sup>[28]</sup>. جدول ۳، مقایسه‌ای از دوز کشنده میانه (LD50) خوراکی گزارش‌شده و محاسبه‌شده برای یک انسان بالغ ۷۰ کیلوگرمی را بر حسب نوع عوامل اعصاب نشان می‌دهد.

اکسی‌آنیون با فرم پروتونه هیستیدین موجود در جایگاه فعال آنزیم، سبب پایداری کمپلکس ارگانوفسفره-آنزیم شده که این پدیده موسوم به پیرشدن آنزیم است. در صورت وقوع پدیده پیرشدن، آنزیم به‌طور کامل غیرفعال شده و امکان فعال‌سازی آن وجود ندارد. برآورد می‌شود که زمان بروز پدیده پیرشدن آنزیم در مورد عوامل اعصاب رده A همانند سومان (از دسته عوامل رده G)، بین ۲ تا ۴ دقیقه است<sup>[3, 5, 6, 30, 31]</sup>.

مکانیزم‌هایی برای توجیه سمیت بالای نوویچوک و علت بروز سریع پدیده پیرشدن آنزیم استیل‌کولین‌استراز مهارشده با این عوامل، پیشنهاد شده است. همه این مکانیزم‌های پیشنهادی، نشان‌دهنده وقوع نوع جدیدی از مکانیزم پیرشدن آنزیم مهارشده با نوویچوک به‌علت واکنش‌پذیری ساختار مشابه فسژن‌اکسیم نوویچوک بعد از اتصال آن به جایگاه فعال آنزیم استیل‌کولین‌استراز هستند<sup>[6]</sup>. بروز واکنش‌های بین مولکولی بعد از اتصال مولکول نوویچوک با جایگاه فعال آنزیم با دخالت عوامل نوکلئوفیلی مانند مولکول‌های آب، بقایای اسیدهای آمینه یا کربوکسیلات است. جنگ و همکاران در سال ۲۰۱۸، با انجام شبیه‌سازی رایانه‌ای مولکولی و انجام محاسبات انرژی، نشان دادند که میزان بار الکتریکی مثبت روی اتم فسفر مرکزی در عوامل اعصاب رده A و نوویچوک، بسیار بیشتر از سایر مولکول‌های عوامل اعصاب قبلی هستند. از طرف دیگر این پژوهشگران نشان دادند که وجود بار الکتریکی بسیار زیاد روی اتم کربن در عوامل نوویچوک دارای ساختار اکسیم‌های فسفریله، سبب افزایش استعداد مولکول به حمله عوامل نوکلئوفیلی (مانند مولکول‌های آب یا بقایای اسیدهای آمینه) موجود در جایگاه فعال آنزیم استیل‌کولین‌استراز شده و سبب تسریع در فرآیند پیرشدن آنزیم می‌شود<sup>[32]</sup>. در واکنش نوویچوک با بقایای اسیدآمینه‌های سرین، تیروزین و ترئونین موجود در جایگاه فعال آنزیم استیل‌کولین‌استراز، مولکول نوویچوک همانند یک عامل اتصال متقاطع (Cross-linker) عمل کرده و باعث تخریب و تغییر شکل مولکولی آنزیم و پیرشدن آن می‌شود<sup>[32]</sup>.

### توکسیکوکینتیک

داده‌های مربوط به پارامترهای توکسیکوکینتیک عوامل اعصاب رده A و نوویچوک بر اساس مدل‌های حیوانی یا داده‌های انسانی تاکنون گزارش نشده است. ولی با توجه به ساختار شیمیایی، این عوامل ماهیتی چربی‌دوست هستند. به‌عنوان مثال، میزان چربی‌دوستی A-234 در مقایسه با VX و سارین (GB) به‌صورت زیر است:



با افزایش وزن مولکولی این عوامل، میزان چربی‌دوستی نیز



می‌شوند. اسپاسم حنجره سبب تشدید تنفس می‌شود. این اثرات، سبب بروز کف در دهان و سیانوز فرد می‌شوند. بروز هیپوکسمی و سیانوز سبب کاهش سطح هوشیاری و توقف قلبی می‌شود. مواجهه تنفسی با مقادیر بالای این عوامل موجب مرگ ناگهانی و سریع طی چند دقیقه می‌شود. در صورت عدم بروز مرگ سریع، سایر تظاهرات عمومی مانند: تهوع، استفراغ، دردهای شدید شکمی، تعریق، درد اپی‌گاستر، اسهال، آبریزش بینی، ریزش اشک، تنسموس، بی‌اختیاری در دفع مدفوع و ادرار رخ می‌دهد. بروز اختلالات قلبی مانند کاهش فشار خون، برادی‌کاردی، دیس‌ریتمی و در نهایت کوما و ایست قلبی-تنفسی سبب مرگ می‌شود [1, 5, 33, 34].

اثرات نیکوتینی: در مسمومیت‌های شدید، به‌علت افزایش اثرات استیل‌کولین روی گیرنده‌های نیکوتینی در گانگلیون‌های ناحیه گردنی، گشادی مردمک‌ها (میدریاز)، تاکی‌کاردی و افزایش فشار خون بروز می‌نماید [1, 5]. ضعف عضلانی (که با افزایش فعالیت، تشدید می‌شود)، تویج، فاسیکولاسیون، گرفتگی عضلات، فلج شل و انقباض عروقی (که منجر به رنگ‌پریدگی پوست می‌شود)، از سایر تظاهرات نیکوتینی مسمومیت با این عوامل هستند. در مسمومیت‌های شدید، بروز ضعف عمومی عضلات بدن با درگیری عضلات تنفسی می‌تواند سبب افت عملکرد تنفس و مرگ شود [1, 5, 33, 34].

اثرات سیستم عصبی مرکزی: اضطراب، بی‌قراری، عدم ثبات عاطفی، بی‌خوابی، کابوس‌های شبانه و افزایش رویا از اثرات این سموم بر سیستم عصبی مرکزی در دوزهای خفیف هستند. سردرد، لرزش، خواب‌آلودگی، اختلال در قضاوت، هماهنگی، یادآوری و حافظه و کاهش سرعت عکس‌العمل‌ها ممکن است بروز نمایند. گیجی، اختلال در تعادل، تشنج‌های ژنرالیزه، فقدان رفلکس‌ها و الگوی تنفس Cheyne-Stokes، کوما از دیگر نشانه و علائم مسمومیت است. مرگ در اثر ایست تنفسی (به‌علت فلج عضلات دیافراگم و تضعیف مراکز تنفسی در ساقه مغز) و آنوکسی حادث می‌شود، هر چند تضعیف مراکز گردش خون در مغز نیز می‌توان سبب بروز برادیکاری و افت فشار خون شود [5, 33, 34].

اثرات تاخیری و طولانی‌مدت: بیشترین اطلاعات در مورد اثرات دیررس و طولانی اثر متعاقب مسمومیت حاد با نوویچوک، بر اساس مشاهدات صورت‌گرفته در موارد محدود بروز این نوع مسمومیت است. اولین گزارش از مسمومیت حاد اتفاقی در آندری ژنزیاکوف از دانشمندان روسی دخیل در پروژه ساخت این عوامل موسوم به فولیانت، وجود دارد. این دانشمند در سال ۱۹۸۷ و در حین کار روی Novichok-5، به‌علت اختلال ناگهانی در عملکرد هود شیمیایی آزمایشگاه در مواجهه تنفسی با آئروسول‌های این عامل قرار می‌گیرد. وی به سرعت دچار میدریاز، تنگی نفس، سیلان بزاق و تشنج، برادی‌کاردی، فلج تنفسی، افت تنفس و کوما می‌شود. وی بعد از درمان و مرخص شدن از بیمارستان، دچار اختلالات حرکتی شدید، اختلال حافظه شده و ۵ سال بعد از

جدول ۳) مقایسه دوز کشنده میانه (LD50) گزارش شده و محاسبه شده نوویچوک‌ها در انسان از راه خوراکی

LD50 (mg/70Kg man)		نام عامل اعصاب
گزارش شده توسط الیسون [24]	محاسبه شده توسط کارلن [28]	
۶-۱۰	۷	VX
۰/۷۵-۲	۱۰۸/۵	A-230
۳۵	۳۹/۹	A-232
۳۵	۴۹/۷	A-234

### علائم و نشانه‌های مسمومیت

با توجه به اینکه عوامل اعصاب نوویچوک از دسته عوامل ارگانوفسفره و مهارکننده‌های غیرقابل بازگشت استیل‌کولین‌استراز و سایر کولین‌استرازهای غیراختصاصی از جمله بوتیریل کولین‌استراز هستند، علائم و نشانه‌های مسمومیت حاد با این عوامل مشابه با سایر عوامل اعصاب هستند. بدیهی است که شدت تظاهرات بالینی بسته به نوع عامل، دوز مصرفی و راه ورود سم به بدن است. علائم و نشانه‌ها می‌تواند ۳۰ ثانیه تا ۲ دقیقه بعد از مصرف خوراکی سم در بدن ایجاد شوند. بروز علائم و نشانه‌های سندرم سمی کولینرژیک در این مسمومیت وجود دارد [1-3, 5].

**تظاهرات موضعی:** در صورت مواجهه با مقادیر کم سم به‌ویژه از راه تنفسی، علائم و نشانه‌ها بیشتر در سیستم تنفسی بوده و با آبریزش از بینی، احتقان بینی، تنگی نفس، سوزش قفسه سینه، انقباض برونش‌ها و افزایش ترشحات راه‌های هوایی که موجب ویزینگ و سرفه و تنگی نفس می‌شوند، همراه است و بسته به مقدار مواجهه ممکن است که چند روز به طول انجامند [5, 33].

ایجاد انقباض در مردمک‌های چشم (میوز) به‌عنوان اولین نشانه در مسمومیت‌های موضعی (مواجهه شکل مایع یا بخار سم) یا مسمومیت‌های سیستمیک است. درد در کره‌های چشم یا در پشت آن ناشی از انقباض شدید عضلات مژگانی به‌وجود می‌آید. درد چشم‌ها در اثر تمرکز برای دید نزدیک یا خیره‌شده در نورهای روشن افزایش می‌یابد. ریزش اشک، اختلال در تطابق، تاری دید، نور ترسی، اسپاسم پلک‌ها و پرخونی ملتحمه از دیگر اثرات چشمی این عوامل هستند. علائم و نشانه‌های گوارشی بعد از مصرف خوراکی شامل تهوع، استفراغ، دردهای شکمی، اسهال و بی‌اختیاری در دفع است [5, 33].

**تظاهرات سیستمیک:** توالی بروز تظاهرات بالینی عمومی در مسمومیت با این عوامل، متعدد و بسته به راه ورود سم متفاوت است. علائم و نشانه‌های تنفسی در صورت استنشاق این عوامل در ابتدا ظاهر می‌شوند، همچنان که تظاهرات گوارشی در مصرف دهانی این عوامل با سرعت بیشتری بروز می‌نمایند. سمیت عمومی با تظاهرات موسکارینیک، نیکوتینیک و درگیری سیستم اعصاب مرکزی همراه است [5].

اثرات موسکارینی: برونکواسپاسم سبب ایجاد سرفه، ویزینگ و دیسترس تنفسی و تنگی نفس می‌شود. افزایش ترشحات راه‌های هوایی و ترشحات غدد بزاقی، سبب تشدید اختلالات تنفسی

توصیه شده است<sup>[11]</sup>. لازم به ذکر است که در کلیه مراحل آلودگی‌زدایی و درمان بیماران مسموم، استفاده از وسایل محافظت شخصی (از قبیل ماسک‌های تمام یا نیمه‌صورت، دستکش‌های نیتریل، گان و روکش کفش) برای جلوگیری از آلودگی ثانویه کادر درمان، لازم است<sup>[33]</sup>.

**تجویز آنتی‌دوت و درمان‌های دارویی:** اساس دارودرمانی در مسمومیت با عوامل اعصاب شامل استفاده از آتروپین (به‌عنوان آنتاگونیست گیرنده‌های موسکارینی)، اکسیم‌ها (به‌عنوان احیاکننده‌های آنزیم کولین‌استراز مهارشده) و عوامل ضدتشنج و محافظ عصبی است<sup>[5, 33]</sup>. تجویز آتروپین به‌عنوان آنتی‌دوت و مهارکننده اثرات استیل‌کولین در گیرنده‌های موسکارینی با تاثیر حداقلی بر گیرنده‌های نیکوتینی ضروری است. تجویز آتروپین در دوزهای مناسب، سبب برگشت اثرات موسکارینی شده ولی روی اثرات نیکوتینی تاثیری ندارد؛ با این وجود، می‌تواند تا حدودی از اثرات مرکزی از جمله تشنج جلوگیری نماید. دوز استاندارد اولیه در درمان مسمومیت با عوامل اعصاب در بزرگسالان، ۲ میلی‌گرم (در کودکان: ۰/۲ تا ۱/۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن)، است که به‌صورت داخل وریدی یا داخل عضلانی تجویز می‌شود<sup>[5]</sup>. در بیماران بزرگسال بسیار بدحال و با شدت مسمومیت بالا، دوز اولیه آتروپین ۵-۶ میلی‌گرم توصیه شده است<sup>[5]</sup>. ادامه تجویز آتروپین به‌صورت هر ۵-۲ دقیقه تا بروز علائم آتروپینیزاسیون در بیمار (رفع علائم موسکارینی از جمله خشک‌شدن ترشحات تنفسی، رفع انقباضات برونش، برادی‌کاردی و رفع تشنج در صورت وجود علائم اولیه) است. برگشت میوز یا بروز تاکی‌کاردی به‌عنوان معیارهای مطلوب در آتروپینیزاسیون بیمار محسوب نمی‌شوند. حداکثر دوز آتروپین تجویز شده می‌تواند از ۲۰ تا ۲۰۰ میلی‌گرم برسد<sup>[5]</sup>. دوز اولیه آتروپین در درمان مسمومیت‌های شدید ناشی از عوامل اعصاب بر اساس دستورالعمل‌های ارتش انگلستان و کشورهای عضو NATO، ۱۰-۵ میلی‌گرم به‌صورت داخل وریدی یا داخل استخوان (Intraosseous) و تکرار آن هر ۵ دقیقه تا آتروپینیزاسیون بیمار (رفع برادی‌کاردی، برونکواسپاسم و کاهش ترشحات ریوی) است<sup>[33, 35]</sup>.

دسته دیگر از ترکیباتی که به‌عنوان آنتی‌دوت به همراه آتروپین در درمان مسمومیت با عوامل ارگانوفسفره از جمله نوویچوک‌ها تجویز می‌شوند و می‌توانند اثرات درمانی هم را تقویت نمایند، اکسیم‌ها (Oximes) هستند. اکسیم‌ها، ترکیباتی نوکلئوفیل هستند که باعث احیای آنزیم استیل‌کولین‌استراز مهارشده توسط عامل اعصاب می‌شوند. پرایدوکسیم (Pralidoxime, 2-PAM)، ایدوکسیم (Obidoxime, Toxogonin®)، تریمدوکسیم (Trimedoxime, TMB4)، دی‌استیل‌منوکسیم (Diacetyl Monoxime, 2,3-Butanedione Monoxime) و HI-6. Monoxime، از مهم‌ترین اکسیم‌های موجود در بازارهای دارویی جهان هستند<sup>[1, 33]</sup>. اکسیم‌ها باید همراه آتروپین تجویز شوند؛ زیرا به‌تنهایی فاقد اثرات آنتی‌موسکارینی هستند. این ترکیبات تنها

مسمومیت، به‌علت سیروز کبدی پیشرفته، صرع و التهاب اعصاب تری‌ژمینال فوت نمود<sup>[8]</sup>. بررسی سایر موارد مسمومیت حاد با نوویچوک، نشان‌دهنده بروز طیف وسیعی از عوارض عصبی و روانی در قربانیان است. سمیت عصبی تاخیری، ۱-۳ هفته بعد از مسمومیت حاد با تظاهرات ضعف شدید عضلات حرکتی و تنفسی، بروز اختلالات روانی و حافظه در مسمومان گزارش شده است<sup>[11, 33]</sup>.

## درمان

اساس درمان مسمومیت‌های حاد ناشی از نوویچوک همانند سایر ترکیبات ارگانوفسفره شامل اقدامات درمانی اورژانس (باز نگهداری راه‌های هوایی بیمار، کنترل تنفس، برقراری گردش خون)، آلودگی‌زدایی، تثبیت بیمار، درمان با آنتی‌دوت و انجام سایر اقدامات حمایتی و علامتی است<sup>[5, 33, 34]</sup>. در بیماران بدحال، بستری بیمار در بخش مراقبت‌های ویژه، انجام انتوباسیون و تهویه مکانیکی به همراه حمایت و پایش قلبی و عروقی ضروری است.

**آلودگی‌زدایی:** فرآیند آلودگی‌زدایی نقش بسیار مهمی را در درمان و پیشگیری از بروز آلودگی‌های ثانویه در بیمار یا کادر درمان دارد. معمولاً در بسیاری از موارد، اقدامات آلودگی‌زدایی در ابتدا و بعد از تثبیت بیمار و قبل از شروع درمان با آنتی‌دوت انجام می‌شوند. با این حال، در درمان مسمومیت‌های شدید و بیماران بدحال، دارودرمانی قبل یا حین آلودگی‌زدایی انجام می‌شوند<sup>[5, 33, 34]</sup>. خارج کردن لباس‌های آلوده بیمار در موارد تماس‌های پوستی و امحای صحیح آنها نقش بسیار مهمی را در جلوگیری از آلودگی‌های مجدد دارد. در برخی موارد، لباس‌ها تا ۳۰ دقیقه توانایی انتشار بخارات عوامل اعصاب جذب‌شده به خود را دارند. باید کلیه لباس‌ها و جواهرات مسموم خارج شده و آنها را در دو کیسه پلاستیکی قرار داد و درب آنها را نیز باید کاملاً بست. کیسه‌های حاوی لباس‌های آلوده را باید ترجیحاً در مناطق سرپا یا دارای تهویه مناسب تا زمان امحا نگهداری نمود<sup>[33]</sup>. شست‌وشوی پوست با آب و صابون و چشم‌ها با محلول نرمال سالین و در صورت در دسترس نبودن، آب از اقدامات مهم در رفع آلودگی‌های پوستی و چشمی است<sup>[1, 5]</sup>.

برای آلودگی‌زدایی عوامل اعصاب از رده A، از سطوح غیرزنده، اطلاعات زیادی در دسترس نیست. هر چند استفاده از محلول‌های قلیایی مانند محلول ۱۰ درصد وزنی از هیدروکسید سدیم یا کربنات سدیم یا محلول‌های رقیق‌نشده از هیپوکلریت سدیم ۵٪ می‌توانند سبب تخریب مولکول عوامل اعصاب و خنثی‌شدن آنها شوند؛ با این وجود، تخریب برخی از انواع عوامل اعصاب با ایجاد ترکیبات سمی مانند HCl، HCN و HF در اثر هیدرولیز در محیط قلیایی همراه هستند و می‌توانند باعث بروز مسمومیت شوند<sup>[6]</sup>. استفاده از اکسیم‌هایی واکنشگری مانند Potassium 2,3-Butanedione Monoximate نیز برای خنثی‌سازی سطوح

### تشخیص آزمایشگاهی

اگرچه هیچ‌گاه نباید درمان را به‌علت عدم امکان تشخیص‌های آزمایشگاهی به تاخیر انداخت، با این وجود، استفاده از انواع روش‌های آزمایشگاهی برای تشخیص عامل ایجاد مسمومیت به‌ویژه در نمونه‌های محیطی (آب، خاک و هوا) یا نمونه‌های زیستی بیمار مسموم یا متوفی برای تشخیص، تأیید یا افتراق مسمومیت از سایر عوامل ایجاد مسمومیت یا بیماری‌ها یا تعیین علت فوت، کمک‌کننده هستند. قابل ذکر است که تشخیص دقیق نوع عامل اعصاب به‌علت عدم دسترسی به استانداردهای با خلوص بالا و نیاز به استفاده از دستگاه‌های آنالیتیکال با فناوری بالا در همه آزمایشگاه‌ها امکان‌پذیر نیست و در ضمن، فرآیندی زمان‌بر و هزینه‌بر است.

استفاده از روش‌های ساده رنگ‌سنجی برای اندازه‌گیری میزان فعالیت آنزیم‌های استیل‌کولین‌استراز و بوتیریل‌کولین‌استراز یکی از روش‌های متداول برای تشخیص مواجهه یا مسمومیت با عوامل مهارکننده این آنزیم از جمله ترکیبات ارگانوفسفره در بیمارستان‌ها است. در این روش، از نمونه خون بیمار برای ارزیابی میزان فعالیت آنزیم استیل‌کولین‌استراز موجود در گلبول‌های قرمز خون یا بوتیریل‌کولین‌استراز پلاسما استفاده می‌شود. روش المن (Ellman) به‌صورت متداول برای اندازه‌گیری فعالیت آنزیم در خون بیماران مسموم با عوامل ارگانوفسفره استفاده می‌شود و میزان مهار آنزیم استیل‌کولین‌استراز تناسب خوبی با شدت مسمومیت دارد. قابل ذکر است که در این روش، تعیین نوع عامل مهارکننده آنزیم قابل شناسایی نیست<sup>[30, 36]</sup>. ارزیابی میزان فعالیت سایر آنزیم‌ها مانند آنزیم‌های بتا-گلوکورونیداز و پاراکسوناز نیز از جمله روش‌های تشخیص مسمومیت با ارگانوفسفره‌ها در بیماران محسوب می‌شوند<sup>[30, 37]</sup>.

امروزه، از لوله‌های آشکارساز (Detection tubes) برای شناسایی عوامل اعصاب (مانند: سومان، سارین، VX و نوویچوک‌ها) در نمونه‌های غیرزیستی و محیطی مانند آب، هوا و خاک استفاده فراوانی می‌شود. این آشکارسازها بر اساس واکنش‌های رنگی آنزیمی عمل می‌نمایند. این آشکارسازها شامل حامل‌هایی به شکل پلت (که آنزیم‌های استیل یا بوتیریل‌کولین‌استراز روی آنها ثابت شده است) به همراه سوبسترا و واکنشگر هستند. از مزایای این وسایل، قابل حمل بودن، حساسیت بالا، سادگی عملکرد و قابلیت استفاده روی انواع نمونه‌های آب و هوا در مناطق جنگی یا صحنه حوادث تروریستی است<sup>[38]</sup>. در این وسایل، بیشتر از آنزیم بوتیریل‌کولین‌استراز استفاده می‌شود. ثابت‌سازی این آنزیم روی حامل، نقش بسیار مهمی را در پایداری نتایج دارد. اخیراً، از منیزیم آلومینومتاسیلیکات (Magnesium Aluminometasilicate) با سطح تماس بالا با نام تجاری Neusilin®US2 همراه پلیمر Eudragit® RL (به‌عنوان لایه

آنتی‌دوت موثر برای درمان اثرات آنتی‌نیکوتینی ارگانوفسفره‌ها شامل ضعف، تویج و فاسیکولاسیون عضلانی هستند. قابل ذکر است که تجویز اکسیم‌ها باید قبل از بروز پدیده پیرشدن آنزیم باشد، زیرا در صورت پیرشدن آنزیم، قادر به احیای آنزیم نیستند<sup>[1, 33]</sup>.

همان‌گونه که ذکر شد، زمان بروز پیرشدن در مسمومیت با نوویچوک و سومان، حدود ۲-۴ دقیقه است و در عمل تجویز اکسیم‌ها از نوع پرالیدوکسیم، ابیدوکسیم و تریمدوکسیم در این نوع مسمومیت‌ها با محدودیت همراه است (مقایسه شود با زمان بروز پیرشدن آنزیم در مسمومیت با تابون (۱۴ ساعت)، سارین (۵-۳ ساعت) و VX (۴۸ ساعت)). این امر از طرفی به‌علت اتصال قوی عوامل نوویچوک با آنزیم و عدم توانایی اکسیم‌های ذکرشده برای احیای کمپلکس آنزیم-عامل اعصاب نیز است. دوز اولیه پرالیدوکسیم کلراید در درمان مسمومیت با عوامل اعصاب در بزرگسالان، ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم (حداکثر ۲ گرم) به‌صورت داخل وریدی در طی ۳-۱۵ دقیقه و تکرار آن هر ۴-۶ ساعت یا دوز نگهدارنده به‌صورت انفوزیون وریدی به میزان ۱۰-۸ میلی‌گرم بر کیلوگرم در ساعت (تا ۶۵۰ میلی‌گرم در ساعت) است<sup>[1, 34]</sup>. تجویز ابیدوکسیم نیز با دوز اولیه ۲۵۰ میلی‌گرم به‌صورت داخل وریدی و دوز نگهدارنده ۷۵۰ میلی‌گرم در روز به‌صورت انفوزیون مداوم وریدی است<sup>[1, 34]</sup>. با این وجود از برخی اکسیم‌های از مشتقات بیس‌پیریدینیوم (Bispyridinium Hagedorn, H-series) شامل HI-6 و HLo-7 می‌توان در مسمومیت با سومان و نوویچوک‌ها استفاده نمود. این امر به‌علت اثر فارماکولوژیک مستقیم دارو در احیای کمپلکس آنزیم مهار شده است.

از آنجا که یکی از تظاهرات مهم مسمومیت با عوامل اعصاب از جمله نوویچوک، تشنج است و این تشنج‌ها در مسمومیت‌های شدید می‌تواند تا چند دقیقه به طول کشیده و تهدیدکننده حیات بیمار باشد، از این‌رو، کنترل تشنج، نقش مهمی را در درمان مسموم دارد.

استفاده از بنزودیازپین‌های از جمله دیازپام (۲۰-۱۰ میلی‌گرم به‌صورت داخل وریدی به‌عنوان دوز اولیه و تکرار آن در صورت نیاز)، میدازولام (۱۰ میلی‌گرم وریدی و در صورت نیاز بعد از ۱۰ دقیقه، ۱۰ میلی‌گرم) و لورازپام به‌صورت تزریقی مورد تأکید است. در صحنه حادثه یا میدان نبرد، تزریق ۱۰ میلی‌گرم دیازپام به‌صورت عضلانی توصیه می‌شود. در شرایط بیمارستانی، تجویز ۵ میلی‌گرم دیازپام به‌صورت داخل وریدی برای کنترل تشنج‌ها توصیه می‌شود. بنزودیازپین‌ها علاوه بر کنترل تشنج، سبب کاهش اضطراب، بی‌قراری و حرکات غیرارادی نیز می‌شوند<sup>[1, 5, 33, 34]</sup>. در برخی از مراجع تجویز پروپوفول و کتامین نیز برای کنترل تشنج‌ها با دوزهای استاندارد در مسمومیت با نوویچوک اشاره شده است<sup>[33]</sup>.

آرتروپین، اکسیمها و بنزودیازپینها، مدیریت درمان مسمومان با موفقیت انجام‌پذیر است. از این‌رو، با توجه به وجود تهدید فزاینده بین‌المللی در استفاده از این عوامل در حملات تروریسم شیمیایی، لزوم آشنایی هر چه بیشتر شاغلان گروه پزشکی با جنبه‌های مختلف سم‌شناسی پایه و بالینی این عوامل، با هدف تشخیص و درمان سریع و موثر مسمومان احتمالی، ضروری است.

**تشکر و قدردانی:** موردی توسط نویسنده گزارش نشده است.

**تاییدیه اخلاقی:** موردی توسط نویسنده گزارش نشده است.

**تعارض منافع:** موردی توسط نویسنده گزارش نشده است.

**سهم نویسندگان:** کامبیز سلطانی‌نژاد، نگارنده مقدمه/روش‌شناسی/پژوهشگر اصلی/نگارنده بحث (۱۰۰٪).

**منابع مالی:** موردی توسط نویسنده گزارش نشده است.

### منابع

- Suchard JR. Chemical weapons. In: Nelson LS, Howland MA, Lewin NA, Smith SW, Goldfrank LR, Hoffman RS, editors. Goldfrank's toxicologic emergencies. New York: McGraw Hill; 2019.
- Ganesan K, Raza SK, Vijayaraghavan R. Chemical warfare agents. J Pharm Bioallied Sci. 2010;2(3):166-78.
- Mukherjee S, Gupta RD. Organophosphorus nerve agents: Types, toxicity, and treatments. J Toxicol. 2020;1-16.
- Soltaninejad K, Shadnia S. History of the use and epidemiology of organophosphorus poisoning. In: Balali-Mood M, Abdollahi M. Basic and clinical toxicology of organophosphorus compounds. London: Springer; 2014.
- Weir AGA, Makin S, Breeze J. Nerve agents: Emergency preparedness. BMJ Mil Health. 2020;166(1):42-6.
- Nepovimovaa E, Kuca K. Chemical warfare agent Novichok-mini-review of available data. Food Chem Toxicol. 2018;121:343-50.
- Lukey BJ, Romano Jr JA, Romano JA, Salem H. Chemical warfare agents: Chemistry, pharmacology, toxicology, and therapeutics. Boca Raton: CRC Press; 2007.
- Chai PR, Hayesb BD, Ericksond TB, Boyer EW. Novichok agents: A historical, current, and toxicological perspective. Toxicol Commun. 2018;2(1):45-8.
- Patocka J. Novichok agents-mysterious poisonous substances from the cold war period. Mil Med Sci Lett. 2018;87:1-3.
- Kloske M, Witkiewicz Z. Novichoks-the a group of organophosphorus chemical warfare agents. Chemosphere. 2019;221:672-82.
- Franca TCC, Kitagawa DAS, Cavalcante SFA, Da Silva JAV, Nepovimova E, Kuca K. Novichoks: The dangerous fourth generation of chemical weapons. Int J Mol Sci. 2019;20(5):1222.
- Loyola BR. Salisbury, Novichok and the OPCW. Lupine Online J Pharmacol Clin Res. 2019;1(4):91-3.
- Euronews. Novichok nerve agent attacks in England: What we know? [Internet]. Lyon: Euronews; 2020 [Cited 2020 Dec 9]. Available from: <https://www.euronews.com/2018/09/05/skipals-poisoning-what-we-know-and-have-yet-to-find-out>.
- GOV.UK. Novichok nerve agent use in Salisbury: UK government response [Internet]. London: GOV.UK; 2020 [Cited 2020 Dec 8]. Available from: <https://www.gov.uk/government/news/novichok->

محافظ) برای تهیه پلت، در این وسایل استفاده شده است[39]. حساس‌ترین و دقیق‌ترین روش‌ها برای شناسایی و تایید عوامل اعصاب از جمله نوویچوک‌ها به‌ویژه در مقادیر بسیار کم، در انواع نمونه‌های زیستی مانند: خون، ادرار، نمونه‌های بافت (از جمله بافت کبد و ریه) و نمونه‌های غیرزیستی (آب، خاک، هوا، نمونه‌های لباس و مواد غذایی)، استفاده از روش‌های کروماتوگرافی گازی-طیف‌سنجی جرمی (GC-MS) یا کروماتوگرافی مایع-طیف‌سنجی جرمی (LC-MS-MS) هستند. به‌عنوان مثال، حسینی و همکاران در مطالعه‌ای بعد از میکروسنتر ۵ عامل نوویچوک از مشتقات:

O-Alkyl N-[Bis(Dimethylamino)Methylidene]-P-Methylphosphonamidates (مولکول‌هایی با اتم فسفر متصل به تترامتیل‌گوانیدین  $N,N,N',N'$ -Tetramethylguanidine) همراه آنالوگ‌های نشان‌دار با دوتریوم آنها، توانستند با استفاده از روش GC-MS (به‌کارگیری از رمپ دمایی ۲۸۰-۴۰۰ برای GC و یونی‌زاسیون الکترونی)، کلیه یون-مولکول‌ها و اجزای حاصل از شکست یونی این عوامل را با دقت شناسایی و تعیین نمایند. در ادامه، این محققان با استفاده از روش LC-MS-MS (استفاده از Electro Spray Ionization;ESI به‌عنوان منبع ایجاد یون و یک طیف‌سنج جرمی دوتایی با تجزیه‌گر جرمی چهارقطبی (Quadrupole tandem mass spectrometer) و استفاده از سیستم‌گردایان استونیتریل و آب به‌عنوان فاز متحرک به همراه اسیدفرمیک ۲۰ میلی‌مولار در HPLC) موفق به شناسایی این ترکیبات شدند[40].

### نتیجه‌گیری

نوویچوک‌ها به‌عنوان نسل چهارم سلاح‌های شیمیایی و در عین حال ناشناخته از عوامل اعصاب از دسته A محسوب می‌شوند. این عوامل مانند سایر عوامل اعصاب از نظر ساختار شیمیایی از دسته ترکیبات ارگانوفسفره هستند و به‌عنوان مهارکننده‌های غیررقابتی و برگشت‌ناپذیر آنزیم استیل‌کولین‌استراز محسوب می‌شوند. با این وجود، تفاوت‌های ساختاری با سایر عوامل رده G و V سبب شده است که در ابتدا، اطلاعات ارایه‌شده، سمیت بیشتری را برای این عوامل در مقایسه با سایر عوامل اعصاب نسل‌های قدیمی برآورد نمایند. با این وجود و بر اساس اطلاعات جدید به‌دست‌آمده در اثر مشاهده اثرات بالینی سمی، این ترکیبات در قربانیان حوادث تروریسم شیمیایی در سال‌های اخیر و از طرفی داده‌های به‌دست‌آمده از شبیه‌سازی رایانه‌ای مولکول‌های این عوامل، به‌نظر می‌رسد که با وجود سمیت ذاتی بالای این ترکیبات، برخلاف اطلاعات اولیه منتشره در مورد این عوامل، سمیت این مواد از سایر عوامل اعصاب مانند VX بیشتر نیست و در صورت انجام اقدامات درمانی سریع و استاندارد در مسمومیت‌های حاد و شدید با عوامل اعصاب شامل اقدامات علامتی و حمایتی، استفاده از تهویه مکانیکی و تجویز داروهای و آنتی‌دوت‌های استاندارد مانند

- enzymatic degradation of Novichok nerve agents. *Heliyon*. 2020;6(1):03153.
- 28- Carlsen L. After Salisbury nerve agents revisited. *Mol Inform*. 2019;38(8-9):1800106.
- 29- Dvir H, Silman I, Harel M, Terrone L, Rosenberry TL, Sussmana JL. Acetylcholinesterase: From 3D structure to function. *Chem Biol Interact*. 2010;187(1-3):10-22.
- 30- Soltaninejad K. Biomarkers of organophosphorus compounds poisoning and exposure: A review. In: Dishovsky C, Radenkova-Saeva J. *Toxicological problems*. Oxford: Military Publishing House; 2014.
- 31- Sirin GS, Zhou Y, Lior-Hoffmann L, Wang S, Zhang Y. Aging mechanism of soman inhibited acetylcholinesterase. *J Phys Chem B*. 2012;116(40):12199-207.
- 32- Jeong K, Choi J. Theoretical study on the toxicity of Novichok agent candidates. *R Soc Open Sci*. 2019;6(8):190414.
- 33- Hulse EJ, Haslam JD, Emmett SR, Woolley T. Organophosphorus nerve agent poisoning: Managing the poisoned patient. *Br J Anaesth*. 2019;123(4):457-63.
- 34- Vale JA, Marrs TC, Maynard RL. Novichok: A murderous nerve agent attack in the UK. *Clin Toxicol*. 2018;56(11):1093-7.
- 35- North atlantic treaty organization. Nerve agents. Medical management of CBRN casualties [Report]. Brussels: NATO Standardization Office; 2006 June. Report No.: AMedP-7.1.
- 36- Pohanka M. Diagnoses of pathological states based on acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase. *Curr Med Chem*. 2020;27(18):2994-3011.
- 37- Soltaninejad K, Shadnia S, Afkhami-Taghipour M, Saljooghi R, Mohammadirad A, Abdollahi M. Blood beta-glucuronidase as a suitable biomarker at acute exposure of severe organophosphorus poisoning in human. *Hum Exp Toxicol*. 2007;26(12):963-6.
- 38- Zeman J, Vetchy D, Pavloková S, Franc A, Pitschmann V, Dominik M, et al. Tubes for detection of cholinesterase inhibitors-unique effects of neusilin on the stability of butyrylcholinesterase-impregnated carriers. *Enzyme Microb Technol*. 2019;128:26-33.
- 39- Zeman J, Vetchy D, Pavloková S, Franc A, Pitschmann V. Unique coated neusilin pellets with a more distinct and fast visual detection of nerve agents and other cholinesterase inhibitors. *J Pharm Biomed Anal*. 2020;179:113004.
- 40- Hosseini SE, Saedian H, Amozadeh A, Naseri MT, Babri M. Fragmentation pathways and structural characterization of organophosphorus compounds related to the chemical weapons convention by electron ionization and electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom*. 2016;30(24):2585-93.
- nerve-agent-use-in-salisbury-uk-government-response.
- 15- Costanzi S, Koblenz GD. Controlling Novichoks after Salisbury: Revising the chemical weapons convention schedules. *Nonprolif Rev*. 2019;26(5-6):599-612.
- 16- Organization for the prohibition of chemical weapons. Incident in Salisbury [Internet]. The Hague: OPCW; 2020 [Cited 2020 Dec 2]. Available from: <https://www.opcw.org/media-centre/featured-topics/incident-salisbury>.
- 17- France diplomacy. Chemical weapons-OPCW report on the Skripal case (11 April 2018) [Internet]. City Unknown: France Diplomacy; 2020 [Cited 2020 Dec 5]. Available from: <https://b2n.ir/n55080>.
- 18- The guardian. Salisbury attack: Inquest must look into role of Russian officials, court told [Internet]. London: The Guardian; 2020 [Cited 2020 Dec 10]. Available from: <https://b2n.ir/u51842>.
- 19- Counter terrorism policing. Salisbury and Amesbury investigation [Internet]. City Unknown: Counter Terrorism Policing; 2020 [Cited 2020 Dec 9]. Available from: <https://www.counterterrorism.police.uk/salisbury/>.
- 20- Galeotti M. The Navalny poisoning case through the hybrid warfare lens [Internet]. Helsinki: Hybrid CoE; 2020; [Cited 2020 Dec 8]. Available from: <https://www.hybridcoe.fi/publications/hybrid-coe-paper-4-the-navalny-poisoning-case-through-the-hybrid-warfare-lens/>.
- 21- Organization for the prohibition of chemical weapons. OPCW issues report on technical assistance requested by Germany [Internet]. The Hague: OPCW; 2020 [Cited 2020 Dec 9]. Available from: <https://www.opcw.org/media-centre/news/2020/10/opcw-issues-report-technical-assistance-requested-germany>.
- 22- Euronews. Russia alleges Navalny could have been poisoned on medical plane to Germany [Internet]. Lyon: Euronews; 2020 [Cited 2020 Dec 4]. Available from: <https://www.euronews.com/2020/11/12/russia-alleges-navalny-could-have-been-poisoned-on-medical-plane-to-germany>.
- 23- Mirzayanov VS. State secrets: An insider's chronicle of the Russian chemical weapons program. Denver: Outskirts Press; 2008.
- 24- Ellison DH. Handbook of chemical and biological warfare agents. New York: CRC Press; 2007.
- 25- Hoeing SL. Compendium of chemical warfare agents. Berlin: Springer Science & Business Media; 2006.
- 26- Imrit YA, Bhakhoa H, Sergeieva T, Danes S, Savoo N, Elzagheid MI, et al. A theoretical study of the hydrolysis mechanism of A-234; the suspected Novichok agent in the Skripal attack. *RSC Adv*. 2020;10(47):27884-93.
- 27- Harvey SP, McMahon LR, Berg FJ. Hydrolysis and