

Pestic. fitomed. (Beograd), 26(4), 2011, 401-407  
Pestic. Phytomed. (Belgrade), 26(4), 2011, 401-407

UDC: 632.024:632.954  
Naučni rad \* Scientific paper  
DOI: 10.2298/PIF1104401B

# Hematološki efekti herbicida Avalon<sup>®</sup> (bentazon + dikamba) za pacova

Dragica Brkić<sup>1</sup>, Ilona Szakonyne-Pasics<sup>2</sup>, Slavica Gašić<sup>1</sup>, Vesela Karan<sup>3</sup>,  
Ljiljana Radivojević<sup>1</sup> i Neško Nešković<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institut za pesticide i zaštitu životne sredine, Banatska 31b, 11080 Beograd, Srbija  
([dragica.brkic@pesting.org.rs](mailto:dragica.brkic@pesting.org.rs))

<sup>2</sup>Toxi-Coop, Toxicological Research Center Zrt., Dunakeszi, Hungary

<sup>3</sup>Univerzitet u Beogradu, Poljoprivredni fakultet, Nemanjina 6, 11080 Beograd, Srbija

Primljen: 23. avgusta 2011.

Prihvaćen: 22. septembra 2011.

## REZIME

U radu su ispitivani hematološki efekti herbicida Avalon (GAL-57), koji je mešavina bentazona i dikambe kao aktivnih materija, na pacovima. Preparat je doziran oralnim putem (sondom u želudac) u više nivoa doza (250, 500, 1000 i 1250 mg/kg/telesne mase/dan) tokom 28 i 90 dana. Praćeni su sledeći pokazatelji: broj eritrocita, leukocita i trombocita, koncentracija hemoglobina, hematokrit i eritrocitni indeksi (prosečna zapremina eritrocita, srednja vrednost hemoglobina po eritrocitu i prosečna koncentracija hemoglobina u eritrocitima).

Rezultati ovih ispitivanja su pokazali da herbicid Avalon kod oba pola izaziva smanjenje vrednosti hemoglobina, hematokrita i eritrocitnih indeksa, dok kod drugih ispitivanih pokazatelja (broj leukocita, eritrocita i trombocita) nisu registrovane promene u odnosu na kontrolu. Sve promene su, najčešće, u korelaciji sa primenjenim dozama a uočena je, u najvećem broju slučajeva, i nešto manja osetljivost ženki u odnosu na mužjake.

Rezultati ispitivanja su, takođe, pokazali da Avalon izaziva blagu anemiju kod ispitivanih životinja s tim da je efekat reverzibilnog karaktera; nakon isteka perioda oporavka od 28 dana vrednosti za sve ispitivane parametre se vraćaju na normalu i ne razlikuju se značajnije u odnosu na kontrolu.

**Ključne reči:** Avalon; bentazon; dikamba; pacov; hematološki efekti

## UVOD

Avalon (GAL-57) je preparat (herbicid) koji se koristi za suzbijanje jednogodišnjih i nekih višegodišnjih širokolisnih korova u usevima ozime i jare pšenice i ječma, kao i u usevima silažnog i merkantilnog kukuruza (bez preduseva). Formulisan je kao koncentrovani rastvor (SL) i mešavina je dikambe i bentazona (u obliku natri-

jumovih soli) kao aktivnih materija. Za primenu u Srbiji registrovan je prvi put 2007. godine (DZBS, 2008).

Obe aktivne materije koje ulaze u sastav preparata Avalon nalaze se dugi niz godina na tržištima širom sveta. Bentazon [3-(izopropil)-1H-2,1,3-benzotiazin-4(3H)-on 2,2-dioksid] je selektivni, kontaktni herbicid koji pripada grupi benzotiazinona, a dikamba (3,6-dihlor-o-anizinska ili anizolna kiselina; 3,6-dihlo-

ro-2-metoksi benzoeva kiselina) je selektivni, hormonski herbicid, derivat benzoeve kiseline (Ahrens, 1994; Huber i Otto, 1994).

Poznato je da herbicidi, kao i druga pesticidna jedinjenja, pored delovanja na štetne organizme za čiju kontrolu su namenjeni, mogu štetno delovati i na druge, korisne organizme – sisare, ptice, vodene organizme, itd. U literaturi ima dosta podataka o tome, uključujući i podatke o delovanju pesticida na različite biohemijske i hematološke parametre, a pre svega na hemoglobin, hematokrit, broj eritrocita, leukocita i trombocita, kao i na eritrocitne indekse (Fujitani i sar., 1997; Raizada i sar., 2001; Yousef i sar., 2003; Garg i sar., 2004; Karrow i sar., 2005; Kalender i sar., 2006; Merhi i sar., 2010).

Takođe je poznato da promene hematoloških pokazatelja kod sisara izazivaju i drugi ksenobiotici, kao na primer benzen, a ispitivanja na eksperimentalnim životinjama su pokazala da i pesticidi koji sadrže benzenov prsten mogu, takođe, da izazovu te promene (Ahmad i sar., 2000). To se pokazalo i u slučaju bentazona i dikambe, aktivnih materija koje ulaze u sastav preparata Avalon. Naime, oba jedinjenja u svojoj strukturi imaju benzenov prsten (dikamba jedan, a bentazon dva), a toksikološka ispitivanja su pokazala da i bentazon i dikamba ispoljavaju hematotoksične efekte kod eksperimentalnih životinja ali su opisane promene blažeg stepena (Tennekes i sar., 1987; cit. FAO/WHO, 1999). Imajući sve navedeno u vidu, cilj ovog rada bio je da se ispita da li formulisani preparat (Avalon) deluje na hematološke pokazatelje kod pacova, i da li dikamba i bentazon u kombinaciji dovode do ispoljavanja drugačijih efekata nego kada su u pitanju pojedinačna jedinjenja.

## MATERIJAL I METODE

### Hemikalije

U radu je korišćen herbicid (preparat) Avalon, proizvod preduzeća Galenika-Fitofarmacija a.d., Beograd-Zemun. Preparat je formulisan kao koncentrovani rastvor (SL) i u svom sastavu ima dve aktivne materije, bentazon i dikambu, obe u obliku natrijumovih soli. Pored bentazona (349 g/L) i dikambe (98 g/l) u sastavu ima još samo EDTA kao stabilizator (1 g/l, takođe u obliku Na-soli) i vodu, kao rastvarač.

Ostale hemikalije korišćene u radu bile su standardni komercijalni proizvodi različitih proizvođača, najvišeg stepena čistoće.

### Eksperimentalne životinje

U eksperimentima su korišćeni albino pacovi [soj: CRL: (WI) BR Wistar] oba pola, starosti devet nedelja, ujednačene telesne mase (150-180 g za ženke, odnosno 220-240 g za mužjake). Životinje potiču iz Charles River (Europe) laboratorije (Toxi Coop Ltd., Budapest, Mađarska). Tokom trajanja eksperimenta životinje su držane u polipropilensko-polikarbonatnim kavezima na temperaturi  $22 \pm 3^{\circ}\text{C}$ , sa dvanaestočasovnim svetlosnim ciklusom. Hranjene su gotovom hranom za laboratorijske životinje (Sniff SM R/M-Z+H, Nemačka), i imale su na raspolaganju hranu i vodu *ad libitum*.

Svi eksperimenti izvođeni su u skladu sa uputstvom (preporukama) NIH (USA), i primenjene su sve adekvatne mere za svođenje uznemiravanja životinja na najmanju moguću meru.

### Tretman

Preparat Avalon je doziran oralno (sondom u želudac) u tri, odnosno četiri nivoa doza; 250, 500, 1000 i 1250 mg/kg/dan svakodnevno u toku 28, odnosno 90 dana. Kontrolne životinje su dobijale vodu bez test supstance. Životinje iz satelit grupe su, nakon isteka perioda od 90 dana, praćene još četiri nedelje na prisustvo ili odsustvo simptoma trovanja, kao i na eventualnu pojavu odloženih efekata. U eksperimentu od 90 dana, nakon četiri nedelje tretmana, kod pet životinja iz grupe od 1000 mg/kg doza je povećana na 1250 mg/kg. U svakoj grupi (doza) bilo je po deset mužjaka i deset ženki (plus po pet životinja oba pola iz grupe od 1000 mg/kg i kontrole, za satelit grupu). Praćeni su sledeći parametri: broj eritrocita, leukocita i trombocita, koncentracija hemoglobina, hematokrit i eritrocitni indeksi (prosečna vrednost zapremine eritrocita, prosečna količina hemoglobina u eritrocitu i prosečna koncentracija hemoglobina u eritrocitima).

Svi ispitivani parametri određivani su automatski na aparatu HemaVet HV950FS (HemaVet Multispecies Hematology Analyzer), Drew Scientific, Inc., USA.

### Statistička obrada rezultata

Rezultati su obrađeni statistički primenom softverskog paketa SPSS/PC+ (The Statistical Package for IBM PC). Razlike između grupa određivane su Bartlett-testom. Ako postojanje razlika nije utvrđeno korišćena je one-way analiza varijanse, a ukoliko je utvrđeno postojanje razlika korišćen je Duncan-ov (Multiple Range) test da bi se odredila značajnost razlika u okviru

grupa. U slučaju značajnih razlika korišćen je Kolmogorov-Smirnov test, a u slučaju da razlike nisu bile značajne korišćen je ne-parametrijski metod Kruskal-Wallis-a (one-way analiza varijanse). U slučaju pozitivnih rezultata poređenje među grupama je rađeno primenom Mann-Whitney U-testa (Sokal i Rohlf, 1987).

Kao kriterijum značajnosti razlike korišćene su verovatnoće od 0,05 i 0,01.

## REZULTATI

### Eritrociti, leukociti, trombociti

Na slikama 1 i 2 prikazani su rezultati delovanja herbicida Avalon na broj eritrocita, leukocita i trombocita, u eksperimentima od 28 i 90 dana.

U eksperimentu od 28 dana (Slika 1), kod mužjaka iz grupe od 250 mg/kg registrovano je statistički veoma značajno ( $p < 0,01$ ) povećanje broja eritrocita, a kod životinja (oba pola) iz grupe od 1000 mg/kg statistički značajno ( $p < 0,05$ ) povećanje broja trombocita.

U eksperimentu od 90 dana (Slika 2), kod mužjaka iz grupa od 500 i 1250 mg/kg registrovano je statistički značajno ( $p < 0,05$ ), a u grupi od 1000 mg/kg statistički veoma značajno ( $p < 0,01$ ) smanjenje broja leukocita. Kada je u pitanju broj eritrocita, kod životinja oba pola iz grupe od 500 mg/kg registrovano je statistički značajno ( $p < 0,05$ ) povećanje, a kod životinja iz grupe od 1250 mg/kg statistički značajno ( $p < 0,05$ ) smanjenje broja eritrocita.

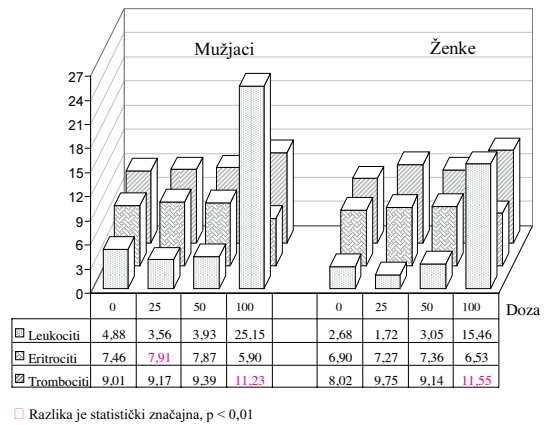
Kod ženki iz grupe od 1250 mg/kg (eksperiment od 90 dana) broj leukocita bio je statistički značajno ( $p < 0,05$ ) povećan, dok je broj eritrocita i trombocita kod tretiranih životinja bio u granicama normale i nije se značajnije razlikovao u odnosu na kontrolu (Slika 2).

U satelit grupi (Slika 3) nije bilo statistički značajnih razlika za ispitivane parametre između tretiranih i kontrolnih životinja (oba pola).

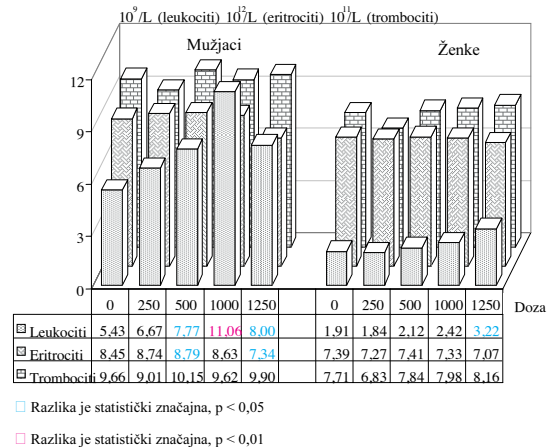
### Hemoglobin, hematokrit i eritrocitni indeksi

Rezultati ispitivanja delovanja Avalona na koncentraciju hemoglobina, hematokrit i eritrocitne indekse prikazani su u tabelama 1-3. Kao što se vidi (Tabela 1) kod mužjaka iz grupe od 1000 mg/kg registrovano je statistički značajno ( $p < 0,05$ ) smanjenje vrednosti hematokrita i hemoglobina, a registrovano je i statistički veoma značajno ( $p < 0,01$ ) smanjenje prosečne koncentracije hemoglobina po eritocitu.

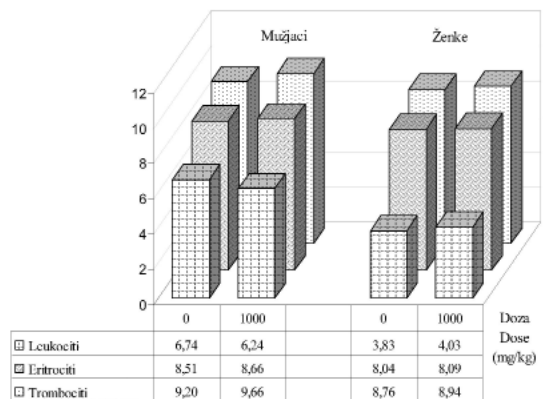
Kada su u pitanju ženke, kod životinja iz grupe od 1000 mg/kg, registrovano je statistički veoma značajno



**Slika 1.** Broj eritrocita, leukocita i trombocita kod kontrolnih i pacova tretiranih herbicidom Avalon tokom 28 dana



**Slika 2.** Broj eritrocita, leukocita i trombocita kod kontrolnih i pacova tretiranih herbicidom Avalon tokom 90 dana



**Slika 3.** Broj eritrocita, leukocita i trombocita kod kontrolnih i pacova u satelit grupi

**Tabela 1.** Koncentracija hemoglobina, hematokrit i eritrocitni indeksi kod kontrolnih i pacova tretiranih herbicidom Avalon tokom 28 dana

| Pol     | Tretman  | Doza (mg/kg) | HGB (g/l) | HCT (%) | MCV (fl) | MCH (pg) | MCHC (g/l) |
|---------|----------|--------------|-----------|---------|----------|----------|------------|
| Mužjaci | Kontrola | 0            | 152,20    | 0,456   | 61,14    | 20,40    | 333,80     |
|         |          | 250          | 157,20    | 0,472   | 59,64    | 19,88    | 333,20     |
|         |          | 500          | 151,00    | 0,464   | 59,03    | 19,20    | 325,50     |
|         |          | 1000         | 113,25*   | 0,366*  | 63,03    | 19,45    | 309,00**   |
| Ženke   | Kontrola | 0            | 138,40    | 0,412   | 59,82    | 20,08    | 335,80     |
|         |          | 250          | 142,40    | 0,429   | 59,00    | 19,58    | 332,20     |
|         |          | 500          | 145,00    | 0,440*  | 59,75    | 19,73    | 329,75     |
|         |          | 1000         | 122,20**  | 0,381** | 58,90    | 18,82    | 320,60**   |

\* Razlika je statistički značajna,  $P < 0,05$

\*\*Razlika je statistički značajna,  $P < 0,01$

**Tabela 2.** Koncentracija hemoglobina, hematokrit i eritrocitni indeksi kod kontrolnih i pacova tretiranih herbicidom Avalon tokom 90 dana

| Pol     | Tretman  | Doza (mg/kg) | HGB (g/l) | HCT (%) | MCV (fl) | MCH (pg) | MCHC (g/l) |
|---------|----------|--------------|-----------|---------|----------|----------|------------|
| Mužjaci | Kontrola | 0            | 154,20    | 0,473   | 55,97    | 18,23    | 326,00     |
|         |          | 250          | 158,20    | 0,491   | 56,19    | 18,10    | 322,10     |
|         |          | 500          | 148,60*   | 0,465   | 52,86**  | 16,91**  | 319,80**   |
|         |          | 1000         | 146,80**  | 0,467   | 54,10*   | 17,00**  | 314,80**   |
|         |          | 1250         | 128,40**  | 0,408*  | 55,88    | 17,58*   | 314,60**   |
| Ženke   | Kontrola | 0            | 141,20    | 0,435   | 58,82    | 19,09    | 324,90     |
|         |          | 250          | 139,11    | 0,426   | 58,59    | 19,11    | 326,44     |
|         |          | 500          | 136,78    | 0,420   | 56,76    | 18,48*   | 325,67     |
|         |          | 1000         | 133,00*   | 0,420   | 59,40    | 18,84    | 317,20*    |
|         |          | 1250         | 127,00**  | 0,403** | 54,96**  | 17,32**  | 315,20**   |

\* Razlika je statistički značajna,  $P < 0,05$

\*\*Razlika je statistički značajna,  $P < 0,01$

**Tabela 3.** Koncentracija hemoglobina, hematokrit i eritrocitni indeksi kod kontrolnih i pacova u satelit grupi

| Pol     | Tretman  | Doza (mg/kg) | HGB (g/l) | HCT (%) | MCV (fl) | MCH (pg) | MCHC (g/l) |
|---------|----------|--------------|-----------|---------|----------|----------|------------|
| Mužjaci | Kontrola | 0            | 152,00    | 0,470   | 55,18    | 17,86    | 323,60     |
|         | Avalon   | 1000         | 154,80    | 0,466   | 55,36    | 17,86    | 323,20     |
| Ženke   | Kontrola | 0            | 154,25    | 0,465   | 57,95    | 19,25    | 332,25     |
|         | Avalon   | 1000         | 154,00    | 0,469   | 58,03    | 19,08    | 328,50     |

( $p < 0,01$ ) smanjenje koncentracije hemoglobina i prosečne koncentracije hemoglobina po eritrocitu, a statistički značajno ( $p < 0,05$ ) smanjenje vrednosti hematokrita u grupama od 1000 i 500 mg/kg.

U eksperimentu od 90 dana (Tabela 2), kod mužjaka iz grupe od 500 mg/kg, sadržaj hemoglobina bio je statistički značajno smanjen ( $p < 0,01$ ) u odnosu na kon-

trolu, dok je u grupama od 1000 i 1250 mg/kg smanjenje bilo statistički veoma značajno ( $p < 0,01$ ). Kod životinja iz grupe od 1250 mg/kg (oba pola) registrovano je statistički značajno ( $p < 0,05$ ) smanjenje hematokrita, a kod mužjaka iz grupa od 1000 i 500 mg/kg statistički značajno ( $p < 0,05$ , odnosno  $p < 0,01$ ) smanjenje prosečne zapremine eritrocita. Srednja vrednost koncentra-

cije hemoglobina po eritrocitu bila je statistički veoma značajno ( $p < 0,01$ ) smanjena kod životinja iz grupa od 500 i 1000 mg/kg, dok je kod životinja iz grupe od 1250 mg/kg ta vrednost bila statistički značajno smanjena ( $p < 0,05$ ). Kada je prosečna koncentracija hemoglobina po eritrocitu u pitanju, statistički veoma značajno smanjenje ( $p < 0,01$ ) registrovano je kod životinja iz grupa od 500, 1000 i 1250 mg/kg.

Kod ženki koje su dobijale Avalon tokom 90 dana (grupa od 1250 mg/kg) registrovano je statistički veoma značajno ( $p < 0,01$ ) smanjenje koncentracije hemoglobina (HGB), dok je to smanjenje u grupi od 1000 mg/kg bilo statistički značajno ( $p < 0,05$ ). Kod životinja iz grupa od 1250 mg/kg, hematokrit (HCT) i prosečna zapremina eritrocita (MCV) bili su statistički veoma značajno smanjeni ( $p < 0,01$ ) u poređenju sa kontrolom. Srednja vrednost hemoglobina po eritrocitu (MCH) bila je statistički veoma značajno ( $p < 0,01$ ) smanjena kod ženki iz grupe od 1250 mg/kg, dok je kod životinja iz grupe od 500 mg/kg ta vrednost bila statistički značajno smanjena ( $p < 0,05$ ). Kada je prosečna koncentracija hemoglobina u eritrocitu (MCHC) u pitanju, statistički veoma značajno smanjenje ( $p < 0,01$ ) registrovano je kod životinja iz grupe od 1250, a statistički značajno ( $p < 0,05$ ) u grupi od 1000 mg/kg.

Kod satelit grupa, i kod mužjaka i kod ženki, nisu registrovane statistički značajne razlike u vrednostima ispitivanih parametara između tretiranih i kontrolnih životinja (Tabela 3).

## DISKUSIJA

U ispitivanjima delovanja herbicida (preparata) Avalon na hematološke parametre pacova (u eksperimentu od 28 dana) registrovano je statistički značajno (mužjaci) i veoma značajno (ženke) povećanje broja trombocita koje je bilo u korelaciji sa primenjenim dozama. Od ostalih parametara jedino je broj eritrocita kod mužjaka (doza od 250 mg/kg) bio statistički značajno povećan, dok se broj eritrocita kod ženki, kao i broj leukocita kod životinja oba pola nije statistički značajnije razlikovao u odnosu na kontrolu. Registrovano povećanje broja leukocita i kod mužjaka (doza od 1000 mg/kg) i kod ženki (doza od 1250 mg/kg) nije bilo statistički značajno (standardna devijacija je bila oko 25 puta veća nego kod ostalih grupa) i javilo se kao posledica veoma velikog povećanja broja leukocita kod dve ženke i dva mužjaka. Kod ostalih životinja iz iste grupe broj leukocita se nije značajnije razlikovao u odnosu na kontrolu. Patološkim pregledima životinja, registrovano je prisustvo

abcesa subkutanog tkiva kod jedne ženke i pielektazija (jednostrana) kod jednog mužjaka što je, najverovatnije, uslovalo porast broja leukocita.

Kada je u pitanju broj eritrocita, povećanje je registrovano samo kod mužjaka iz grupe od 250 mg/kg (najniža ispitivana doza), ali povećanje nije bilo u korelaciji sa ispitivanim dozama i nalazi se u granicama istorijske kontrole laboratorije (6,72-9,37). S obzirom da se u jednom slučaju javlja povećanje, a u drugom smanjenje broja eritrocita, ne može se govoriti o toksičnom efektu ispitivanog herbicida, već pre o biološkoj varijabilnosti eksperimentalnih životinja.

Povećanje broja trombocita, registrovano u našim ispitivanjima, je na gornjoj granici istorijske kontrole, posebno za mužjake (5,70-11,25), ali i za ženke (6,26-12,74). Kako je povećanje bilo u korelaciji sa primenjenim dozama, uticaj ispitivanog herbicida se ne može isključiti, mada je od toksikološkog značaja smanjenje broja trombocita (trombocitopenija), a ne njihovo povećanje (Dopsaj, 2006). I literaturni podaci vezani za delovanje bentazona, koji je jedna od komponenti u preparatu Avalon, takođe, ukazuju na povećanje broja trombocita kod tretiranih životinja što je u skladu sa našim rezultatima (Tennekes i sar., 1987; cit. FAO/WHO, 1999) posebno ako se ima u vidu da u sastavu preparata preovlađuje bentazon.

Ovu konstataciju mogu da potvrde i rezultati eksperimenta od 90 dana u kome se broj trombocita kod životinja oba pola nije značajnije razlikovao u odnosu na kontrolu. Istovremeno, broj eritrocita kod mužjaka iz grupe od 500 mg/kg bio je statistički značajno povećan, dok je kod životinja iz grupe od 1250 mg/kg bio statistički značajno smanjen. Kod ženki tretiranih preparatom Avalon, broj eritrocita se nije statistički značajnije razlikovao u odnosu na kontrolu. Kada su leukociti u pitanju, statistički značajno (doze od 500 i 1250 mg/kg) i statistički veoma značajno (doza od 1000 mg/kg) povećanje njihovog broja registrovano je kod mužjaka, dok je statistički značajno povećanje broja leukocita kod ženki registrovano samo u grupi od 1250 mg/kg.

Koncentracija hemoglobina, u eksperimentu od 28 dana, i kod mužjaka i kod ženki iz grupe od 1000 mg/kg, bila je statistički značajno (mužjaci), odnosno veoma značajno (ženke) smanjena, dok je koncentracija hematokrita, kod mužjaka iz grupe od 1000 i ženki iz grupe od 500 mg/kg, bila statistički značajno, a kod ženki iz grupe od 1000 mg/kg veoma značajno smanjena.

U eksperimentu od 90 dana kod mužjaka je registrovano statistički značajno (doza od 500 mg/kg) i statistički veoma značajno (doze od 1000 i 1250 mg/kg), a kod ženki statistički značajno (doza od 1000 mg/kg) i

veoma značajno (doza od 1250 mg/kg) smanjenje koncentracije hemoglobina. Kod hematokrita, statistički značajno smanjenje koncentracije registrovano je kod mužjaka i kod ženki iz grupe od 1250 mg/kg. Registrovane vrednosti su bile u korelaciji sa primenjenim dozama.

Hemoglobin, a posebno hematokrit, su precizniji parametri za utvrđivanje hematoloških poremećaja (Marx, 1996) tako da se, uprkos odsustvu statistički značajnih promena u broju eritrocita, statistički značajno smanjenje koncentracija ova dva parametra (hemoglobin i hematokrit) registrovano u našim ispitivanjima može smatrati kao dokaz hematološkog efekta Avalona. Ovo smanjenje je kod hemoglobina i kod hematokrita, za životinje oba pola, bilo izvan granica istorijske kontrole (128-168 za mužjake i 135-162 mmol/L za ženke za hemoglobin; 0,395-0,504 za mužjake i 0,400-0,496 mmol/L za ženke za hematokrit). Na osnovu toga može se zaključiti da je registrovana anemija blažeg stepena verovatno rezultat delovanja Avalona, posebno ako se ima u vidu njegov hemijski sastav u kome oba jedinjenja imaju benzenov prsten (dikamba jedan, a bentazon dva). Naime, ispitivanja na eksperimentalnim životinjama su pokazala da insekticidi i herbicidi koji sadrže benzenov prsten mogu izazvati aplastičnu anemiju. Eksperimenti na životinjama su pokazali da benzen izaziva četiri vrste promena; smanjenje broja eritrocita u krvi koje je, s vremenom, praćeno smanjenjem broja leukocita i trombocita, zatim smanjenje broja ćelija koštane srži i ćelija slezine, smanjen razvoj prekursora za eritrocite (normoblasta i pronormoblasta) i izaziva oštećenje membrane eritrocita što dovodi do promene njihovog oblika i veličine i na kraju do njihove razgradnje (Marx, 1996).

Od eritrocitnih indeksa (eksperiment od 28 dana) samo je kod najviše primenjene doze (1000 mg/kg) registrovano statistički veoma značajno smanjenje MCHC i ono je, i kod mužjaka i kod ženki, bilo izvan granica istorijske kontrole laboratorije (314-340 za mužjake i 321-349 mmol/L za ženke). Smanjenje je potvrđeno kod životinja oba pola i u eksperimentu od 90 dana. Registrovano smanjenje je u korelaciji sa primenjenim dozama i izvan je vrednosti istorijske kontrole.

Vrednosti ostala dva ispitivana indeksa (MCV i MCH) se, u eksperimentu od 28 dana, nisu značajnije razlikovala između tretiranih i kontrolnih životinja, dok su odstupanja zabeležena u eksperimentu od 90 dana, gde je kod mužjaka iz grupa od 500 i 1000 mg/kg i ženki iz grupe od 1250 mg/kg, registrovano statistički veoma značajno smanjenje MCV. Ovo smanjenje je kod ženki bilo izvan granica istorijske kontrole, dok je

kod mužjaka bilo u okviru tih granica. MCH indeks je, u eksperimentu od 90 dana, bio statistički značajno [doze od 500 (ženke) i 1250 mg/kg (mužjaci)] i veoma značajno (doze od 500 i 1000 kod mužjaka i 1250 mg/kg kod ženki) smanjen.

Vrednosti eritrocitnih indeksa potvrđuju registrovanu anemiju, nešto izraženiju kod mužjaka nego kod ženki, koja ima i biološki i statistički značaj, i koja se može dovesti u vezu sa delovanjem ispitivanog jedinjenja. Nakon isteka perioda od 28 dana vrednosti ispitivanih pokazatelja se vraćaju u okvire normalnih vrednosti, tako da se može reći da se životinje potpuno oporavljaju (vrednosti eritrocitnih indeksa tretiranih životinja nisu se statistički značajnije razlikovale u odnosu na kontrolu).

U satelit grupi, nakon isteka 28 dana od završetka tretiranja, dolazi do potpunog oporavka životinja.

Na osnovu svega iznetog, može se zaključiti da su, kada su u pitanju hematološki pokazatelji, toksični efekti herbicida Avalon malog stepena i, u svim slučajevima, reverzibilnog karaktera; životinje se potpuno oporavljaju u periodu od 28 dana od poslednjeg tretmana.

Takođe, isključuje se sinergistički efekat ova dva herbicida u smeši jer slične promene ovi herbicidi izazivaju i pojedinačno.

## ZAHVALNICA

Autori se zahvaljuju Ministarstvu prosvete i nauke Republike Srbije za finansijsku pomoć pri izradi rada (projekat broj III46008).

## LITERATURA

- Abmad, S., Agrawal, R., Agrawal, D.K. and Rao, G.S.:* Bioreactivity of Glutathion Hydroquinone with Implications to Benzene Toxicity. *Toxicology*, 150: 31-39, 2000.
- Abrens, W.H. (Ed.):* Herbicide Handbook (7<sup>th</sup> edition). Weed Science Society of America, Champaign, IL, USA, 1994.
- FAO/WHO:* Pesticide Residues in Food 1998, Evaluations 1998 – Part II: Toxicology. International Programme on Chemical Safety (IPCS), World Health Organization (WHO), Geneva, Switzerland, 1999 (WHO/PCS/99.18).
- Fujitani, T., Tada, Y., Aparecida, T.N. and Yoneyama, M.:* Hemotoxicity of Chlorpropham (CIPC) in F344 Rats. *Toxicology*, 123: 111-124, 1997.
- Garg, U.K., Pal, A.K., Jha G.J. and Jadhao, S.B.:* Haemato-biochemical and immuno-pathophysiological ef-

fects of chronic toxicity with synthetic pyrethroid, organophosphate and chlorinated pesticides in broiler chicks. *International Immunopharmacology*, 4: 1709-1722, 2004.

**DZBS:** Pesticidi u poljoprivredi i šumarstvu u Srbiji. Društvo za zaštitu bilja Srbije (DZBS), Beograd, 2008.

**Kalender, Y., Uyunhisarcikli, M., Ogutcu, A., Acikgoz, F. and Kalender, S.:** Effects of diazinon on pseudocholinesterase activity and haematological indices in rats: The protective role of vitamin E. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 22: 46-51, 2006.

**Karrow, N.A., McCay, J.A., Brown, R.D., Musgrove, D.L., Guo, T.L., Germolec, D.R. and White Jr., K.L.:** Oral exposure to atrazine modulates cell-mediated immune function and decreases host resistance to the B16F10 tumor model in female B6C3F1 mice. *Toxicology*, 209: 15-28, 2005.

**Marx, J.J.M.:** Toxicology of the blood – pathophysiology, toxicological pathology and mechanistic aspects. In: *Toxicology – Principles and Applications* (Niesink R.J.M., Vries J. and Hollinger M.A., eds), CRC Press, Inc. and Open University of The Netherlands, FL, USA, 1996.

**Merbi, M., Demur, C., Racaud-Sultan, C., Bertrand, J., Canlet, C., Blas, F., Estrada, Y. and Gamet-Payraastre, L.:** Gender-linked haematopoietic and metabolic disturbances induced by a pesticide mixture administered at low dose to mice. *Toxicology*, 267: 80-90, 2010.

**Raizada, R.B., Srivastava, M.K., Kaushal, R.A., Singh, R.P. and Gupta, K.P.:** Subchronic oral toxicity of a combination of insecticide (HCH) and herbicide (ISP) in male rats. *Journal of Applied Toxicology*, 21: 75-79, 2001.

**Sokal, R.R. and Rohlf, J.F.:** *Biometry*. W.H. Freeman and Company, New York, 1995.

**Tomlin, C.D.S. (Ed.):** *The Pesticide Manual – A World Compendium* (15th Edition). British Crop Production Council (BCPC), Omega Park, Alton, Hampshire GU34 2QD, UK, 2009.

**WHO:** *Pesticide Residues in Food – Part I*. World Health Organization (WHO), International Programme on Chemical Safety (IPCS), Geneva, Switzerland, 1992.

**Yousef, M.I., El-Demerdash, F.M., Kamel, K.I. and Al-Salhen, K.S.:** Changes in some hematological and biochemical indices of rabbits induced by isoflavones and cypermethrin. *Toxicology*, 189: 223-234, 2003.

## Hematological Effects of Herbicide Avalon<sup>®</sup> (Bentazon+Dicamba) in Rats

### SUMMARY

Hematological effects of the herbicide Avalon (GAL-57), a mixture of bentazon and dicamba, were tested on rats. Avalon was administered by gavage at three and four dose levels (250, 500, 1000 and 1250 mg/kg weight/day) for 28 and 90 days.

Hematological parameters, number of erythrocytes, leukocytes and platelets, hemoglobin concentration, hematocrit and erythrocyte indexes (MCV, MCH and MCHC) were monitored.

The results showed that the herbicide Avalon caused decrease in the values of hemoglobin, hematocrit and erythrocyte indexes (both males and females). The changes (mostly) correlated with the doses administered and, in most cases, a lower susceptibility of females than males was observed. The herbicide GAL-57 had no adverse effect on the number of leukocytes, erythrocytes and thrombocytes (both sexes, all doses tested).

The results showed that the herbicide Avalon causes weak anemia to the animals tested. Reversibility was apparent during the recovery period of 28 days.

**Keywords:** Avalon; Bentazon; Dicamba; Rat; Subacute toxicity; Hematological effects