



UNIVERSIDAD DE ORIENTE  
NÚCLEO DE SUCRE  
ESCUELA DE CIENCIAS  
DEPARTAMENTO DE BIOANÁLISIS

LIPOPEROXIDACIÓN, TIOLES TOTALES Y PROTEÍNAS EN EL INTESTINO  
DELGADO DE RATAS EXPUESTAS A NIVELES ELEVADOS DE  
OXÍGENO Y EL PAPEL ANTIOXIDANTE DE LA TAURINA

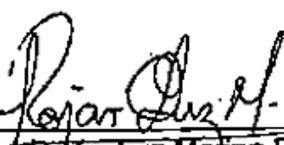
CARMEN BEATRÍZ CORTESÍA JIMÉNEZ

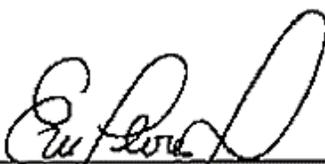
TRABAJO DE GRADO PRESENTADO COMO REQUISITO PARCIAL PARA  
OPTAR AL TÍTULO DE LICENCIADO EN BIOANÁLISIS

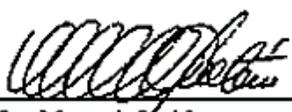
CUMANÁ, 2022

LIPOPEROXIDACIÓN, TIOLES TOTALES Y PROTEÍNAS EN EL INTESTINO  
DELGADO DE RATAS EXPUESTAS A NIVELES ELEVADOS DE  
OXÍGENO Y EL PAPEL ANTIOXIDANTE DE LA TAURINA

APROBADO POR

  
\_\_\_\_\_  
Profa. Luz Marina Rojas  
Asesor

  
\_\_\_\_\_  
Profa. Evelyn Flores  
Jurado Principal

  
\_\_\_\_\_  
Profa. Yanet Antón  
Jurado Principal

# ÍNDICE

	Pág.
DEDICATORIA.....	iv
AGRADECIMIENTO .....	v
LISTA DE FIGURAS .....	vi
RESUMEN .....	vii
INTRODUCCIÓN .....	1
METODOLOGÍA .....	6
Mantenimiento y apareamiento de las ratas .....	6
Diseño experimental .....	6
Análisis bioquímico .....	7
Concentración de TBARS.....	7
Tioles totales (-SH) .....	8
Proteínas totales.....	9
Análisis de datos.....	10
RESULTADOS.....	11
Concentración de TBARS.....	11
Tioles totales (-SH) .....	12
Proteínas Totales.....	13
DISCUSIÓN .....	15
CONCLUSIONES .....	21
BIBLIOGRAFÍA .....	22
APÉNDICE.....	28
HOJAS DE METADATOS.....	37

## DEDICATORIA

A

Dios, quién como guía estuvo en todo momento durante el transitar de mi vida universitaria, dándome fuerzas para culminar las metas trazadas y no desfallecer.

Mis padres Pedro Cortesía y Magaly Jiménez quienes merecen todo, gracias a su amor y apoyo incondicional logro culminar mi carrera profesional, espero en algún momento retribuir un poco de lo que han hecho por mí, gracias a ustedes soy la persona que soy.

Miranda Beatríz, mi hija, quién es mi impulso y mi mejor regalo. Por ti mi deseo de culminar la carrera se agigantó. Te amo mi niña.

Antonio José, a ti por ser mi apoyo y estar siempre.

Mi hermano Ángelo, mis hermanas Amanda y Mariana, para servir de ejemplo en su formación.

Mis abuelos, Pedro y Felicia por enseñarme los mejores valores. Abuelo, como me duele que te hayas ido justo antes de mi presentación de tesis, te quedé debiendo mucho mi viejito y siempre vivirás en mis recuerdos. Elevo al cielo y agradezco de igual forma a Gladys y a Saturnino, siempre presentes en mi corazón.

Mis tíos y primos por todo su aporte a lo largo de la carrera, se dice fácil pero cuan complicado fue llegar aquí.

**Gracias infinitas.**

## **AGRADECIMIENTO**

A

Dios y a la Virgen del Valle por sobre todas las cosas.

La Dra. Luz Marina Rojas por la oportunidad prestada en la realización de este proyecto, más que asesora una gran amiga. Me quedó con la satisfacción de haber sido asesorada por un gran profesional.

El Dr. Edgar Zapata, por su ayuda tanto con conocimiento como también con el espacio donde se realizaron las determinaciones bioquímicas.

Mis amigas y familia universitaria María Castillo, Meyling Gómez y Ahixabeth Salazar, gracias.

Mis compañeros de proyecto, Ahixabeth, Miguel, Glenddys, Horianny, Athina, Maria, Jeniffer, juntos hicimos un gran equipo.

El profesor Ángel Camacho, por sus aportes en esta investigación.

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1. Comparación de la concentración de TBARS en el intestino de ratas Sprague-Dawley en los grupos: control, control-aurina, hiperoxia, e hiperoxia-aurina en los días postnatales P6, P9 y P12..... 11
- Figura 2. Comparación de la concentración de tioles totales en el intestino de ratas Sprague-Dawley en los grupos: control, hiperoxia, e hiperoxia-aurina en los días postnatales P6, P9 y P12..... 12
- Figura 3. Comparación de la concentración de proteínas totales en el intestino de ratas Sprague-Dawley en los grupos: control, control-aurina, hiperoxia, e hiperoxia-aurina en los días postnatales P6, P9 y P12. .... 14

## RESUMEN

Se evaluó el efecto protector de la taurina contra el daño oxidativo en el intestino de ratas recién nacidas expuestas a hiperoxia. Para esto, cuatro grupos de animales constituidos por 10 crías y sus madres, fueron colocados en una incubadora a  $80 \pm 1\%$  de  $O_2$ , desde el primer día de nacimiento y hasta los días postnatales P6, P9 y P12. A dos de los grupos se les colocó solución de taurina al 3% contenida en el agua de beber de la madre (grupos hiperoxia-taurina) y a los otros dos grupos se les colocó solo agua filtrada (grupos hiperoxia). Similarmente, cuatro grupos de igual número a los de hiperoxia, pero expuestos a normoxia ( $21\% O_2$ ) fueron tomados como control. A dos grupos se les agregó agua con solución de taurina (grupos control-taurina) y a los otros dos solo agua (grupo control). Mediante técnicas espectrofotométricas se determinó la concentración de TBARS, tioles totales y proteínas. Los resultados mostraron que el intestino de las ratas expuesto a hiperoxia presentó un significativo aumento en la concentración de TBARS, lo que condujo a una alta peroxidación lipídica. La concentración de tioles totales en los individuos expuestos a hiperoxia se mantuvo en los niveles normales independientemente de la ingesta de taurina. La disminución de las proteínas fue significativa en los días P9 y P12. El efecto de peroxidación sobre las proteínas, se acentúa a mayor tiempo de exposición de hiperoxia y la taurina no revierte el efecto oxidativo en el intestino delgado. En las ratas neonatos expuestas a hiperoxia, se observó una leve acción protectora de la taurina en el intestino, el cual resultó ser muy susceptible a la acción destructiva de las ERO.

## INTRODUCCIÓN

En el útero, el feto vive en un ambiente de hipoxemia relativa; comparada con la atmosférica (Vento, 2012). La transición fetal-neonatal presume un paso de la presión parcial de oxígeno ( $O_2$ ) de 25-30 mmHg a 85-90 mmHg en pocos minutos. La saturación arterial de oxígeno preductal (mano derecha) que se usa en sala de partos para reanimación cardiopulmonar del recién nacido, pasa de 50-60% a 90% en varios minutos (Finer y Leone, 2009).

El balance entre hipoxemia e hiperoxemia es necesario para evitar consecuencias negativas en tejidos especialmente sensibles, como el sistema nervioso central, principalmente, el cerebelo y la retina, el pulmón y el aparato digestivo. La exposición a largo plazo a niveles relativamente altos de oxígeno durante el desarrollo de los órganos es una situación clínica que es exclusiva de los bebés prematuros y enfermos a término (Giannone *et al.*, 2007). La inhalación de oxígeno, aunque mejora el estado hemodinámico y atenúa la respuesta inflamatoria después de una reperfusión intestinal isquémica, podría también potenciar la lesión por reperfusión al aumentar la formación de radicales libres en el intestino (Sukhotnik *et al.*, 2009).

El estrés oxidativo es un desbalance entre la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO) y los sistemas de defensa antioxidante, enzimáticos o no, debido, principalmente, a procesos inflamatorios, deficiencia del sistema inmune y factores ambientales que impiden al organismo controlar la reacción en cadena de las ERO (Baskin *et al.*, 2000). Este desbalance interviene tanto en procesos de lipoperoxidación de las membranas y organelos celulares como en la peroxidación de ácidos nucleicos (Martínez *et al.*, 2010).

Los estudios en animales han demostrado que la hiperoxia neonatal lesiona el intestino delgado distal. Giannone *et al.* (2007) evaluaron si la exposición posnatal a la hiperoxia (85% de  $O_2$ ) altera el crecimiento y la función intestinal en ratas nacidas naturalmente, encontrando a las dos semanas de edad, que el grosor de la mucosa ileal fue significativamente mayor en el grupo

criado en oxígeno, mientras que el grupo expuesto al aire ambiental demostró una concentración de la enzima óxido nítrico sintetasa II significativamente mayor que el grupo de hiperoxia en las vellosidades y mucosa del intestino delgado.

El intestino delgado es la porción del tracto gastrointestinal que sigue al estómago y precede al intestino grueso. La función principal del intestino delgado es la digestión y la absorción de los alimentos ingeridos, electrolitos y vitaminas (Sokolis, 2017). Esta importante especialización funcional se refleja en la enorme superficie de la mucosa que es el resultado del revestimiento ondulado de la misma (Martínez *et al.*, 2012), la cual posee un papel muy activo como víscera secretora y absorbente, teniendo un abundante suministro de sangre (Mahadevan, 2017).

Los ácidos biliares componen la bilis, en la que se encuentran formando sales que actúan como detergentes en el intestino delgado, provocando la emulsión de las grasas que se degradarán posteriormente por la acción de las lipasas (Hylemon *et al.*, 2009). Con gran frecuencia, los ácidos biliares aparecen conjugados a taurina y glicina. Así, por ejemplo, el ácido cólico formará los ácidos taurocólico y glicocólico, formando el grupo de los ácidos biliares secundarios (Schaffer *et al.*, 2000).

La taurina es una molécula pequeña que interviene en la formación de la bilis y en otras muchas funciones (Duboc *et al.*, 2014). Contiene azufre, y se encuentra en concentraciones milimolares en el tejido de los mamíferos, y su contenido en el tejido se ve alterado por la dieta, la enfermedad y el envejecimiento (Ito *et al.*, 2014). En la literatura científica muchas veces se la clasifica como un aminoácido, pero al carecer del grupo carboxilo, no es estrictamente uno. Es un derivado del aminoácido cisteína que contiene el grupo tiol, y es el único ácido sulfónico natural conocido (Daneshvar *et al.*, 2018).

La primera función conocida de la taurina en el cuerpo es la conjugación de ácidos biliares (Daneshvar *et al.*, 2018). Siendo un precursor de la bilis, su

insuficiencia ralentiza la digestión (Hylemon *et al.*, 2009). Su carencia también produce trastornos y síntomas cardiocirculatorios, como hipertensión o dolor torácico, así como disfunción renal y anomalías del crecimiento (Kiaran y Kirk, 1993). Se ha descubierto una variedad de funciones de la taurina en el sistema nervioso central desde su desarrollo, en la citoprotección y el daño severo a las neuronas de la retina cuando no es suficiente (Stapleton *et al.*, 1998). Su exceso incrementa la cantidad de ácido úrico y causa artritis. Los principales órganos implicados en el metabolismo de la taurina son el intestino delgado, el hígado y los riñones (Burini *et al.*, 2018).

El daño oxidativo en un organismo es medido mediante el incremento de la peroxidación lipídica, la cual se determina obteniendo la concentración de malonaldehído (MDA) en un tejido; además, se valoran los grupos tioles y proteínas, entre otras sustancias antioxidantes (Wasowicz *et al.*, 1993; Gresner *et al.*, 2016; Suniaga, 2018).

Se ha determinado el estrés oxidativo ocasionado por la hiperoxia en ratas recién nacidas y el efecto antioxidante de la taurina. Los resultados arrojaron un aumento en la concentración de MDA; causando procesos de lipoperoxidación, disminución en los niveles de tioles totales y cambios histológicos como edema celular y endotelial, vaso obliteración, procesos de necrosis, apoptosis en la retina, cerebro, cerebelo, bulbo olfatorio, corazón, pulmón, riñón e hígado, causando daños tanto bioquímicos como histológicos por lipoperoxidación (Palma, 2008; Rojas, 2015; Córdova, 2016; Ibarreto, 2017; Márquez y Vásquez, 2017; Álvarez, 2018; Balbás, 2018). El daño oxidativo fue variable dependiendo del grado de desarrollo de cada órgano al momento del nacimiento. En las ratas expuestas a hiperoxia y tratadas con taurina disminuyeron los niveles de MDA, aumentaron los niveles de los tioles totales y se observó una protección de la histología en la mayoría de los órganos estudiados comparados con los no tratados (Maniscalchi, 2015; Carvajal, 2015; Márquez y Vásquez, 2017; Balbás, 2018).

Las especies reactivas de oxígeno aumentan en múltiples enfermedades gastrointestinales y contribuyen a su patogénesis. No obstante, el glutatión (GSH) y las enzimas dependientes de GSH contribuyen significativamente al proceso antioxidante intestinal (Lash *et al.*, 1986). El GSH es un antioxidante que se encuentra en todos los órganos y que, específicamente en el intestino, ayuda a prevenir el daño de la mucosa mediada por el oxígeno reactivo.

Ren *et al.* (2018) analizaron los mecanismos por los cuales el GSH atenúa la lesión inducida por el peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) en las células epiteliales intestinales. Estos autores encontraron que el GSH parece mejorar la lesión oxidativa en las células epiteliales intestinales al atenuar la activación mediada por H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> de las vías de señalización de NF-κB y P38 MAPK que regulan la inflamación intestinal y la apoptosis.

Todos los aminoácidos presentes en las proteínas tienen residuos susceptibles de ser atacados por los radicales libres, especialmente por radical hidroxilo (Stadtman, 1992). Dentro de los aminoácidos fisiológicos, la tirosina, la fenilalanina, el triptófano, la histidina, la metionina, la cisteína y la leucina son los que más procesos oxidativos sufren (Davies *et al.*, 1987; Hohn *et al.*, 2013).

Como consecuencia, la exposición proteica a los radicales libres puede dar lugar a un cambio conformacional de la proteína, produciendo así modificaciones en su estructura primaria, secundaria y, en última instancia, terciaria, lo cual, a su vez, puede dar lugar a una pérdida o modificación de su función biológica, que suele ser irreversible y puede conducir a la desnaturalización de dicha proteína (Dean *et al.*, 1993).

En vista de lo antes expuesto, resulta evidente que existen algunos estudios que demuestran los efectos negativos que tiene la hiperoxia postnatal sobre el intestino delgado en desarrollo, como consecuencia de la generación de un estrés oxidativo que se origina durante el referido tratamiento. De igual modo, se ha observado que la taurina posee propiedades antioxidantes, demostrando efectos benéficos en la recuperación de los daños ocasionados por el referido tratamiento en algunos tejidos; por lo tanto, en este estudio se

planteó evaluar la influencia de una elevada dosis de oxígeno en la lipoperoxidación, concentración de tioles totales y proteínas totales del intestino delgado de ratas recién nacidas y el efecto antioxidante de la taurina.

## METODOLOGÍA

### Mantenimiento y apareamiento de las ratas

Para la realización de este estudio se utilizaron 24 ratas de la especie *Rattus norvegicus*, cepa Sprague-Dawley, provenientes del Bioterio de la Universidad de los Andes (ULA), las cuales fueron trasladadas hasta un laboratorio del Instituto de Investigaciones en Biomedicina y Ciencias Aplicadas “Dra. Susan Tai” de la Universidad de Oriente (IIBCAUDO). Una vez en el laboratorio, las ratas se mantuvieron separadas por sexo y agrupadas de 2 a 3 en jaulas de acero inoxidable, para su adaptación a las nuevas condiciones ambientales (21°C y ciclos de 12 horas luz-oscuridad controlados artificialmente).

El mantenimiento de las mismas consistió en la vigilancia diaria, alimentación con Protinal y colocación de agua *ad libitum*. Además, se efectuaron cambios de aserrín de pino, lavado de teteros y limpieza de las jaulas, dos veces a la semana. Una vez que las ratas alcanzaron la edad reproductiva adecuada (90 días) se procedió al apareamiento, para lo cual se colocaron dos hembras con un macho por jaula, durante 5 días. Luego se separaron y reorganizaron como estaban ubicadas inicialmente y se esperó que transcurriera el período de gestación, que en las ratas es de 21 días.

### Diseño experimental

Una incubadora de plexiglás transparente se dividió en cuatro compartimientos; se colocaron, en cada uno de éstos, 10 ratas recién nacidas (crías) con su respectiva madre, constituyendo así un total de 4 madres y 40 crías en la incubadora. Dos de las madres ingirieron solución de taurina Sigma al 3% (240 µmol/l) en el agua de beber (grupo hiperoxia-taurina), y los dos restantes solo agua filtrada (grupo hiperoxia).

Inmediatamente después del nacimiento, las crías fueron expuestas a hiperoxia (80% ± 1% de oxígeno), y tuvieron tres interrupciones diarias en

normoxia (21% de oxígeno). Cada interrupción tuvo una duración de 30 minutos, según el protocolo sugerido por Lachapelle *et al.* (1999) y Rojas *et al.* (2005). El nivel de oxígeno en la incubadora fue mantenido a  $80\% \pm 1\%$ , utilizando un analizador de oxígeno 7820 Oxygen Monitoring System, el cual fue calibrado diariamente.

Paralelamente, en una caja similar se colocaron el mismo número de madres y de crías descritas anteriormente, las cuales recibieron tratamientos idénticos al grupo anterior, es decir, con taurina y sin taurina en el agua de beber de la madre, pero en condiciones de normoxia (21% de oxígeno). Estos representaron al grupo control.

Con el fin de evitar las complicaciones pulmonares que con frecuencia son señaladas en las ratas adultas expuestas a altas concentraciones de oxígeno, cada 24 horas las madres sometidas a hiperoxia fueron intercambiadas con las madres controles que recibían el mismo tratamiento; de manera que, las madres en hiperoxia que tomaron taurina, se intercambiaron con las madres controles que también la tomaron; y las madres en hiperoxia que ingirieron sólo agua filtrada, se cambiaron con las madres controles que bebieron lo mismo (Lachapelle *et al.*, 1999; Radford, 2010).

### **Análisis bioquímico**

Para el análisis bioquímico se utilizaron seis especímenes por cada tratamiento y período experimental, los cuales fueron sacrificados por decapitación y posteriormente se les extrajo el intestino delgado, el cual fue almacenado en tubos Ependorff a  $-40^{\circ}\text{C}$  hasta el día posterior al análisis bioquímico.

### **Concentración de TBARS**

La peroxidación de lípidos se determinó por el método de análisis de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS), el cual se fundamenta en la cuantificación colorimétrica de uno de los principales productos de la peroxidación de lípidos, el malonaldehído (Ohkawa *et al.*, 1979). La

descomposición de los hidroperóxidos genera TBARS, el cual puede reaccionar con el ácido tiobarbitúrico (TBA) para formar el complejo TBA-TBARS-TBA, que tiene un pico de absorbancia entre 532 y 535 nm.

Para la determinación de la peroxidación lipídica, se pesaron 0,10 g de intestino delgado y se homogeneizó el tejido en 2 ml de buffer fosfato de potasio 100 mmol/l (4°C) pH 7,4 en frío. Seguidamente, se centrifugó el homogeneizado a 2200 g por 15 min, se tomaron 250 µl del sobrenadante, y se llevó a baño de María por 10 min a 37°C, después a baño de hielo. Inmediatamente, se le adicionaron 250 µl de stock mix frío (ácido tricloroacético al 20%, HCl 1 mmol/l) y 500 µl de TBA al 1%, se agitaron y se llevaron a un segundo baño de María a 90°C durante 60 min, con agitación suave y constante. Luego, los tubos se colocaron nuevamente en un baño de hielo por 10 min y posteriormente se centrifugaron a 1500 g por 10 min a 4°C.

Finalmente, el sobrenadante se transfirió a la celda del espectrofotómetro para su medición a 532 nm, con un blanco constituido por todos los reactivos, a excepción del extracto. Los resultados fueron expresados en µmol de TBARS por gramos de masa húmeda (gmh).

### **Tioles totales (-SH)**

La concentración de tioles se determinó de acuerdo a la técnica fundamentada en la cuantificación de grupos -SH libres y asociados a proteínas mediante la reacción del ácido 5,5'-ditiobis-2-nitrobenzoico (DTNB), hasta formar el anión 2-nitro-5-benzoato. (Ellman, 1959).

Se pesaron 0,10 g de tejido en una balanza analítica, y se procedió a homogeneizar en tubos de ensayo con una cantidad adecuada de buffer fosfato de potasio 100 mmol/l pH 7,6 calculada según el peso exacto del tejido. El homogeneizado se centrifugó a 4000 rpm durante 20 min y del sobrenadante se tomó la muestra a analizar.

En la cubeta de experimentación se agregaron 50 µl de DTNB 2 mmol/l, 1000 µl de buffer tris 100 mmol/l pH 8,0; 840 µl de agua destilada y 10 µl del

homogeneizado se dejó incubar por 10 min. Seguidamente, se leyó la absorbancia en un espectrofotómetro a una longitud de onda de 412 nm. Los resultados fueron expresados en  $\mu\text{mol}$  por gmh.

### **Proteínas totales**

La determinación de proteínas se realizó mediante la técnica de Biuret, la cual se fundamenta en la formación de un compuesto azul violeta mediante la producción de un enlace covalente coordinado entre el ión cúprico y la proteína, cuando esta última se encuentra en medio alcalino. Una condición indispensable para la positividad de la reacción es que el compuesto analizado posea al menos dos enlaces peptídicos en su estructura. El color formado responde al principio de Lambert y Beer (García, 2012), por lo tanto, es posible la cuantificación de las proteínas presentes en una muestra desconocida, mediante la comparación de la absorbancia de dicha muestra con la de los estándares de concentración conocida. Esta técnica recibe su nombre gracias al color que produce la condensación de dos moléculas de urea, conocida en alemán como Biuret (Fernández y Galván, 2000).

Para la preparación del reactivo de Biuret se pesaron 1,5 g de sulfato de cobre II ( $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ), 6,0 g de tartrato de sodio ( $\text{C}_4\text{H}_4\text{Na}_2\text{O}_6$ ) y se diluyó en 500 ml de agua destilada. Por otro lado, se pesó 30 g de hidróxido de sodio (NaOH) y se diluyó en 300 ml de agua destilada. Se mezclaron ambas soluciones y se completó con agua destilada hasta los 1000 ml de aforo.

Finalmente, se agregó en una cubeta de experimentación 100  $\mu\text{l}$  del homogeneizado y 900  $\mu\text{l}$  del reactivo de Biuret, se mezcló por inversión y se midió la absorbancia en el espectrofotómetro a 540 nm, con un blanco constituido por todos los reactivos a excepción del homogeneizado. Los resultados fueron expresados en  $\mu\text{g/gmh}$ .

### **Análisis de datos**

Los resultados obtenidos fueron analizados mediante un diseño de ANOVA simple para cada periodo posnatal con un 95% de confiabilidad. Para esto, se utilizó un paquete estadístico Statgrafic Plus, versión 5.1, en ambiente Windows a fin de establecer diferencias de significación estadística entre los valores medios obtenidos en los distintos tratamientos empleados, para el contraste *a posteriori* se utilizó la prueba Duncan (Sokal y Rohlf, 1979).

Los resultados fueron presentados calculando las medias de los datos obtenidos y la desviación estándar. Estos cálculos fueron expresados mediante gráficas, las cuales se hicieron con la ayuda del programa Excel.

## RESULTADOS

### Concentración de TBARS

Los resultados de la concentración de TBARS en el intestino se muestran en la figura 1.

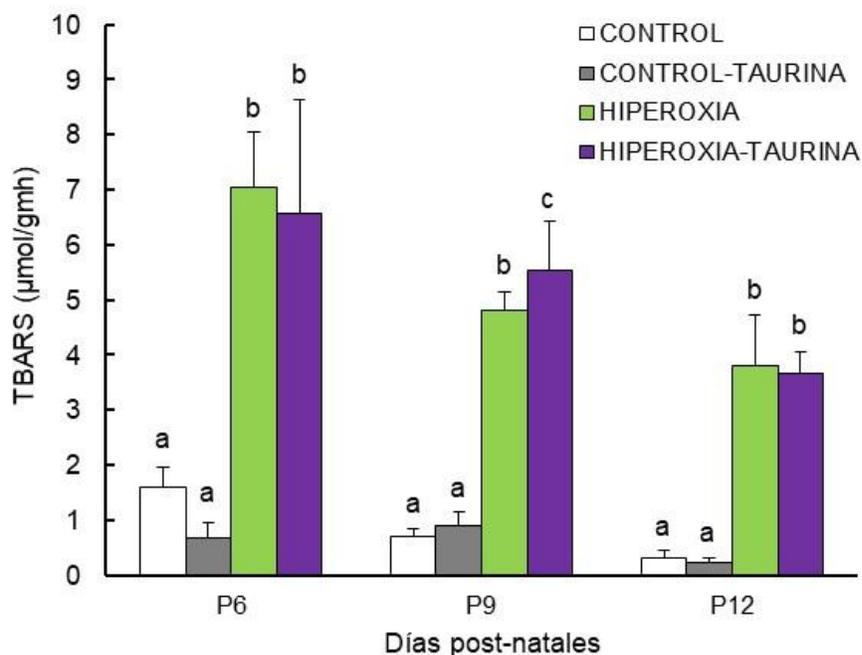


Figura 1. Comparación de la concentración de TBARS en el intestino de ratas Sprague-Dawley en los grupos: control, control-taurina, hiperoxia, e hiperoxia-taurina en los días postnatales P6, P9 y P12. Los superíndices (a, b y c) indican diferencias entre grupos.

En los tres días de experimentación P6, P9 y P12, los valores de TBARS están significativamente, elevados en los grupos hiperoxia e hiperoxia-taurina con respecto a los grupos control y control-taurina (Apéndices 2, 4 y 6).

En el día P6 no se observó una diferencia significativa en la concentración de TBARS entre los grupos hiperoxia ( $7,05 \pm 1,00 \mu\text{mol/gmh}$ ) e hiperoxia-taurina ( $6,57 \pm 2,09 \mu\text{mol/gmh}$ ). Sin embargo, esos dos grupos mostraron una concentración significativamente mayor, comparados con el grupo control ( $1,59 \pm 0,37 \mu\text{mol/gmh}$ ) y control-taurina ( $0,69 \pm 0,26 \mu\text{mol/gmh}$ ) (Fs: 37,96;  $p < 0,001$ ).

El día P9 la concentración de TBARS mostró un comportamiento similar al observado en P6. En el grupo hiperoxia esta concentración fue similar ( $4,82 \pm 0,33 \mu\text{mol/gmh}$ ) a la del grupo hiperoxia-taurina ( $5,52 \pm 0,90 \mu\text{mol/gmh}$ ) aunque el Anova reveló diferencias significativas. Estas dos concentraciones fueron significativamente mayores a las de los grupos control ( $0,71 \pm 0,14 \mu\text{mol/gmh}$ ) y control-taurina ( $0,91 \pm 0,24 \mu\text{mol/gmh}$ ) (Fs: 155,72;  $p < 0,001$ ).

En P12, al igual que en P6 y P9 los grupos hiperoxia ( $3,80 \pm 0,92 \mu\text{mol/gmh}$ ) e hiperoxia-taurina ( $3,67 \pm 0,39 \mu\text{mol/gmh}$ ) mostraron una concentración significativamente superior a los grupos control ( $0,30 \pm 0,39 \mu\text{mol/gmh}$ ) y control-taurina ( $0,24 \pm 0,07 \mu\text{mol/gmh}$ ) (Fs: 93,85;  $p < 0,001$ ).

### Tioles totales (-SH)

Los resultados de la concentración de tioles totales en el intestino se muestran en la figura 2.

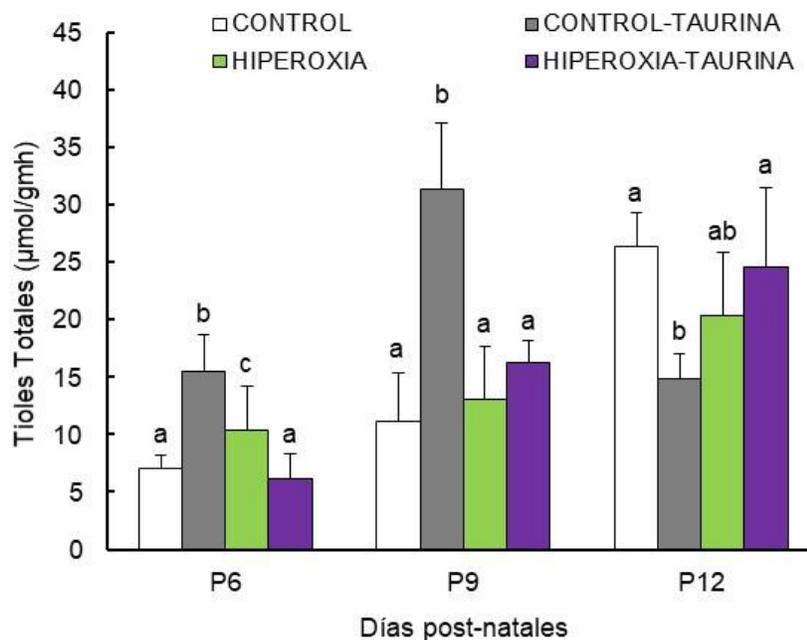


Figura 2. Comparación de la concentración de tioles totales en el intestino de ratas Sprague-Dawley en los grupos: control, hiperoxia, e hiperoxia-taurina en los días postnatales P6, P9 y P12. Los superíndices (a, b y c) indican diferencias entre grupos.

En P6, el grupo hiperoxia mostró una concentración de tioles totales ( $8,27 \pm 1,73 \mu\text{g/gmh}$ ) superior a los grupos hiperoxia-aurina ( $4,29 \pm 1,55 \mu\text{mol/gmh}$ ) y control ( $4,92 \pm 0,81 \mu\text{mol/gmh}$ ). Sin embargo, el grupo control-aurina fue quien presentó la mayor concentración de tioles totales. (Fs: 19,34;  $p < 0,001$ ).

En P9, el grupo hiperoxia mostró una concentración de tioles totales ( $10,08 \pm 3,28 \mu\text{mol/gmh}$ ) similar a los grupos hiperoxia-aurina ( $17,19 \pm 4,82 \mu\text{mol/gmh}$ ) y control ( $6,66 \pm 1,67 \mu\text{mol/gmh}$ ). Sin embargo, el grupo control-aurina mostró una concentración de tioles totales muy superior a los grupos anteriores ( $20,35 \pm 2,37 \mu\text{mol/gmh}$ ) (Fs: 21,66;  $p < 0,001$ ).

En P12, el grupo hiperoxia mostró una concentración de tioles totales ( $14,25 \pm 3,88 \mu\text{mol/gmh}$ ) estadísticamente igual a los grupos hiperoxia-aurina ( $11,40 \pm 1,31 \mu\text{mol/gmh}$ ), control ( $18,43 \pm 2,06 \mu\text{mol/gmh}$ ) y control-aurina ( $10,40 \pm 1,57 \mu\text{mol/gmh}$ ) (Fs: 5,66;  $p < 0,01$ ). El grupo control-aurina presentó diferencias significativas con los grupos control e hiperoxia-aurina.

### **Proteínas Totales**

Los resultados de la concentración de proteínas totales en el intestino se observan en la figura 3.

En general esta concentración es más baja en los grupos de ratas expuestas a hiperoxia comparados con los grupos controles.

En P6, no se observó diferencias significativas entre los grupos hiperoxia ( $0,14 \pm 0,02 \mu\text{g/gmh}$ ), hiperoxia-aurina ( $0,15 \pm 0,03 \mu\text{g/gmh}$ ) y control ( $0,16 \pm 0,01 \mu\text{g/gmh}$ ). La más alta concentración de PT fue encontrada en el grupo control-aurina ( $0,19 \pm 0,04 \mu\text{g/gmh}$ ) (Fs: 4,44;  $p < 0,05$ ).

En P9 no se observó diferencias significativas en la concentración de PT entre los grupos hiperoxia ( $0,19 \pm 0,02 \mu\text{g/gmh}$ ) e hiperoxia-aurina ( $0,18 \pm 0,02 \mu\text{g/gmh}$ ). Estos dos grupos mostraron una concentración significativamente inferior comparados con los grupos control ( $0,23 \pm 0,01 \mu\text{g/gmh}$ ) y control-aurina ( $0,25 \pm 0,02 \mu\text{g/gmh}$ ) quienes fueron estadísticamente iguales. (Fs: 18,42;  $p < 0,001$ ).

En P12 la concentración de PT aumentó en todos los tratamientos analizados. Al igual que en P9 no se observó diferencias significativas entre los grupos hiperoxia ( $0,21 \pm 0,03 \mu\text{g/gmh}$ ) e hiperoxia-taurina ( $0,21 \pm 0,04 \mu\text{g/gmh}$ ). En estos dos grupos la concentración fue evidentemente más baja en contraste con los grupos control ( $0,27 \pm 0,04 \mu\text{g/gmh}$ ) y control-taurina ( $0,26 \pm 0,03 \mu\text{g/gmh}$ ) quienes fueron estadísticamente iguales ( $F_s: 4,79; p < 0,01$ ).

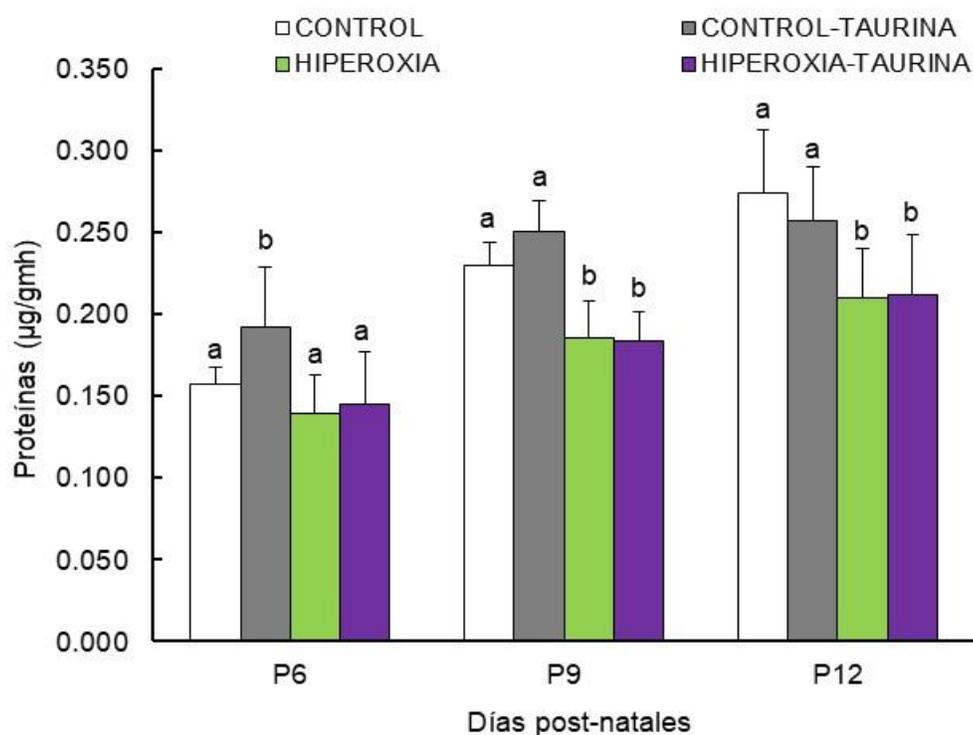


Figura 3. Comparación de la concentración de proteínas totales en el intestino de ratas Sprague-Dawley en los grupos: control, control-taurina, hiperoxia, e hiperoxia-taurina en los días postnatales P6, P9 y P12. Los superíndices (a y b) indican diferencias entre grupos.

## DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio demostraron que la hiperoxia postnatal causó cambios bioquímicos significativos en el intestino delgado de las ratas.

Comparado con el grupo control, la concentración de TBARS fue 4 veces superior en P6, 8 veces en P9 y 12 veces en P12. Cuando la concentración de TBARS aumenta significativamente por encima de los niveles normales se infiere que hay estrés oxidativo en el tejido. El importante incremento de la peroxidación lipídica en el intestino delgado en el grupo hiperoxia denota la gran susceptibilidad de este órgano a las altas concentraciones de oxígeno. El intestino es inmaduro en las dos primeras semanas después del nacimiento, lo que aumenta la susceptibilidad de los animales recién nacidos a la hiperoxia (Chou y Chen, 2017).

El estrés oxidativo se genera cuando la producción de radicales libres supera la capacidad del sistema de defensa antioxidante del organismo. El proceso de estrés oxidativo comienza en las mitocondrias (Huerta *et al.*, 2005).

En condiciones normales, durante el proceso de producción de ATP, las mitocondrias generan una gran cantidad de radicales libres y entre ellos uno de los más dañinos es el anión superóxido ( $O_2^{\cdot-}$ ) (Freeman y Crapo, 1981). No obstante, estas organelas producen en su interior la enzima superóxido dismutasa (SOD) que convierte este anión en peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) que es una especie reactiva de oxígeno (ERO) menos dañina. Por otro lado, dentro de las mitocondrias la enzima glutatión peroxidasa (GPx) convierte el  $H_2O_2$  en  $H_2O$  y  $O_2$ . Si el  $H_2O_2$  se combina con el hierro (Fe) forma el ión y anión hidróxido ( $HO^{\cdot}$ ) que son muy perjudiciales para las células, ya que producen peroxidación lipídica, que no es más que la destrucción del sistema de membranas de las células, oxidación de proteínas y ADN causando necrosis y/o apoptosis (Gordo *et al.*, 2009).

Bajo condiciones de hiperoxia, las mitocondrias producen una mayor cantidad de superóxidos altamente activos, peróxido de hidrógeno y otros productos tóxicos que resultan no solo en daño pulmonar irreversible e hipertensión pulmonar en la edad adulta, sino también en otros órganos entre los que se incluye el intestino (Guerra, 2001).

Chen y Chou (2016) analizaron la alteración de la barrera intestinal en ratas Sprague-Dawley recién nacidas expuestas a hiperoxia. Los resultados arrojaron que el estrés oxidativo estimuló el intestino para producir una variedad de citosinas proinflamatorias como la interleuquina 6 (IL6) y sugieren que el estrés oxidativo es la principal causa de lesión intestinal en los recién nacidos.

Recientemente, Liu *et al.* (2020) investigaron el impacto de la hiperoxia (80-85% de O<sub>2</sub>) sobre el intestino delgado de ratas Sprague-Dawley recién nacidas y encontraron que la exposición prolongada a hiperoxia terapéutica puede inducir efectos secundarios graves a las células epiteliales intestinales.

Bajo un diseño similar al del presente estudio Márquez y Vásquez (2017), estudiando el efecto de la hiperoxia en ratas desde su nacimiento hasta los días P6, P9 y P12, encontraron que la hiperoxia condujo a la lipoperoxidación del riñón caracterizada por un aumento en la concentración del TBARS y la alteración del sistema antioxidante. Hernández (2019), evaluó el páncreas de ratas expuestas a hiperoxia postnatal y encontró que el grupo expuesto a hiperoxia sufrió un gran estrés oxidativo caracterizado por un aumento en los niveles de TBARS con respecto al grupo control.

Aunque no existe evidencia que demuestre que el estrés oxidativo cause una enfermedad determinada, se ha asociado a un efecto negativo en enfermedades inflamatorias intestinales crónicas, por ejemplo, la enfermedad de Crohn, en la que se infiere que su presencia agravaría la sintomatología (Toyokuni, 1996).

En el grupo hiperoxia-aurina, no se observó diferencias en la concentración del TBARS con respecto al grupo hiperoxia en ninguno de los tres días postnatales analizados. Es evidente que la ingesta de aurina al 3% por parte de la madre y que es transferida a la cría a través de la leche materna, no aminoró el estrés oxidativo causado por la hiperoxia en el intestino delgado de las ratas recién nacidas.

El contenido de aurina en el cuerpo depende de la absorción de aurina de los alimentos y de la biosíntesis de aminoácidos que contienen azufre (Chaoyue *et al.*, 2019). El intestino delgado es el principal órgano de absorción de nutrientes y la aurina que se deriva de los alimentos, es absorbida por éste. Después de la absorción, el transporte activo en la membrana del borde en cepillo dirige la aurina a los enterocitos, que luego pueden llevarla a la vena porta. Una vez allí, la aurina se importa a las células hepáticas donde ejerce su acción, regulando el metabolismo hepático, siendo el paso final el transporte de aurina a las células circulatorias. La entrada y salida de aurina están mediadas, principalmente, por la expresión ubicua del transportador de aurina (TauT) dependiente de sodio/cloruro, ubicado en la membrana plasmática de los enterocitos en el epitelio intestinal (O'Flaherty *et al.*, 1997; Chaoyue *et al.*, 2019; Baliou *et al.*, 2020).

En el presente estudio, el estrés oxidativo causado por la exposición a la hiperoxia pudo haber ocasionado una alta lipoperoxidación en las membranas de los enterocitos, dificultando la homeostasis celular y causando un desequilibrio en la bomba sodio/cloruro impidiendo el flujo de aurina al intestino (O'Flaherty *et al.*, 1997). Se infiere, que esta fue la posible razón, por la cual, la aurina no ejerció una acción antioxidante eficaz en el tejido intestinal observado en el grupo hiperoxia-aurina.

La concentración de tioles totales en el intestino delgado del grupo control aumenta en 73% entre los días postnatales P6 y P12. Lo que indica que el glutatión (GSH) el cual representa el 85% de los tioles totales y uno de los

antioxidantes más importantes en la barrera intestinal (Zecchinati *et al.*, 2021) aumenta rápidamente en la etapa perinatal del neonato.

La concentración de tioles totales en el grupo hiperoxia aumentó el día P6 con respecto al grupo control. No cabe duda de que este aumento se debió a una respuesta al estrés oxidativo provocado por la hiperoxia, caracterizado por un aumento de 77% del TBARS en el día postnatal P6.

En los días P9 y P12 la concentración media de tioles es similar a la del grupo control, aunque en P12 hay una tendencia a la baja. Una disminución en la concentración de TBARS podría traer como consecuencia el agotamiento de las reservas antioxidantes (Sen, 2000). La deficiencia de GSH puede conllevar a la reducción, tanto de la biosíntesis de proteínas, como de la función inmune, además, la acumulación de productos de la peroxidación lipídica y fallas en la capacidad de desintoxicación (Hayes y McLellan, 1999).

Analizando los niveles de glutatión reducido (GSH) en la sangre de las ratas recién nacidas expuestas a hiperoxia (80% O<sub>2</sub>), Rojas *et al.*, (2004) mostraron que el GSH se encuentra significativamente disminuido los primeros 6 y 9 días de vida. Por otra parte, la disminución en la concentración de tioles en ratas expuestas a hiperoxia postnatal también fue observada en hígado (Ibarreto, 2017) y en riñón (Márquez y Vásquez, 2017). Estos autores indican que la carencia de tioles se debe a las altas concentraciones de TBARS que conducen a condiciones de estrés oxidativo.

Marotte y Zeni (2013) realizando estudios en el páncreas, encontraron que debido a la exposición prolongada a altas concentraciones de oxígeno la formación de ROS sobrepasa los límites oxidativos permitidos, generando así un daño oxidativo en el órgano. La hiperoxia puede conducir a la disminución de la concentración de los grupos -SH debido, principalmente, a la oxidación y polimerización de los -SH de las enzimas, que conducen a su inactivación, lo que a su vez da lugar al daño celular (Sánchez *et al.*, 2007).

Las bajas concentraciones de tioles al nacer, conjuntamente con la llegada al intestino de los ácidos biliares y el efecto de la hiperoxia postnatal

podieron haber sido los promotores del estrés oxidativo que condujo a la disrupción de la barrera intestinal y en consecuencia los bajos niveles de taurina absorbidos por el intestino.

Por su capacidad de inducir daño en múltiples objetivos a nivel intracelular, el estrés oxidativo ha sido involucrado en una variedad de patologías entre las que se encuentran las enfermedades infecciosas, donde juega un papel en la alta mortalidad del shock endotóxico, en la patogénesis de enfermedades gástricas por *Helicobacter pylori*, incluyendo inflamación, ulceración y carcinogénesis (Tapia y Araya, 2006).

La concentración de proteínas totales en el intestino de las ratas del grupo hiperoxia e hiperoxia-aurina disminuyó con respecto al control en todos los días postnatales analizados. Se infiere que la baja concentración de proteínas en los días P9 y P12 se debió al estrés oxidativo caracterizado por las altas concentraciones de TBARS en esos dos grupos experimentales.

El estrés oxidativo pudo traer como consecuencia la reducción tanto de la biosíntesis de proteínas como de la función inmune, además, la acumulación de productos de la peroxidación lipídica y fallas en la capacidad de desintoxicación (Hayes y McLellan, 1999). Clahsen *et al.* (1992) concluyeron que el reciclaje efectivo del GSH tiene un rol especial de proteger no solamente los glóbulos rojos, sino también los tejidos inmaduros prematuros del daño peroxidativo. El agotamiento del GSH conduce a muerte celular y esto ha sido reportado en muchas condiciones degenerativas (Parris, 1997).

De acuerdo con Salinas (2006), las ERO agreden principalmente aquellas moléculas cuya estructura contiene, hidroxilos fenólicos, dobles enlaces carbono-carbono o anillos aromáticos, por tanto, las bases nitrogenadas que constituyen las cadenas de ADN, los aminoácidos que forman parte de las proteínas y los ácidos grasos que forman parte de las membranas celulares biológicas, son un blanco fácil para éstas ERO. Entre las formas como las ERO atacan a las proteínas se encuentran la fragmentación de las

proteínas, la ruptura de los enlaces peptídicos, así como modificaciones de aminoácidos mediadas por radicales libres (Martínez, 1998).

De este estudio se desprende que la hiperoxia causa un gran estrés oxidativo en el intestino de las ratas recién nacidas, que provoca la disminución en los niveles de proteínas en todos los días postnatales analizados. A pesar de que el tratamiento antioxidante con taurina ha resultado ser muy eficaz para la mayoría de los órganos de ratas neonatos expuestas a hiperoxia, su acción protectora en el intestino fue muy leve ya que este órgano resultó ser muy susceptible a la acción destructiva de las ERO.

## **CONCLUSIONES**

La exposición de las ratas recién nacidas a la hiperoxia condujo a una alta peroxidación lipídica del intestino delgado caracterizada por un aumento significativo en la concentración de TBARS. El tratamiento con taurina no disminuyó la concentración de TBARS.

La concentración de tioles totales en los individuos del grupo hiperoxia se mantuvo por encima del grupo control en el día postnatal P6 lo que indica que está ejerciendo su acción antioxidante.

La disminución de la concentración de proteínas fue significativa en los días P9 y P12 posiblemente por la oxidación de las mismas causada por la hiperoxia. La taurina no revierte el efecto oxidativo en el intestino delgado.

## BIBLIOGRAFÍA

Álvarez, P. 2018. Peroxidación lipídica, tioles totales e histopatología del hígado de ratas en desarrollo expuestas a hiperoxia y tratadas con taurina. Trabajo de grado. Departamento de Bioanálisis, Universidad de Oriente, Cumaná.

Balbás, R. 2018. Estrés oxidativo en el bulbo olfatorio de ratas en desarrollo expuestas a hiperoxia y tratadas con taurina: un análisis bioquímico e histológico. Trabajo de grado. Departamento de Biología, Universidad de Oriente, Cumaná.

Baliou, S.; Kyriakopoulo, A.; Goulielmak, M.; Panayiotidis, M.; Spandidos, D. y Zoumpourlis, V. 2020. Significance of taurine transporter (TauT) in homeostasis and its layers of regulation. *Molecular Medicine Reports*, 2-11.

Baskin, C.; Hinchcliff, K.; DiSilvestro, R.; Reinhart, G.; Hayek, M.; Chew, B.; Burr, J. y Swenson, R. 2000. Effects of dietary antioxidant supplementation on oxidative damage and resistance to oxidative damage during prolonged exercise in sled dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 61: 886-891.

Burini, R.; Borges, M.; Moreto, F. y Ming, Y. 2018. Oxidative Stress and Dietary Antioxidants. *Chapter 15 Taurine and Oxidative Stress in HIV*, 169-182.

Carvajal, M. 2015. Efecto protector de la taurina contra el estrés oxidativo en el cerebro de ratas en desarrollo expuestas a hiperoxia: un estudio histológico y bioquímico. Trabajo de pregrado. Departamento de Bioanálisis, Universidad de Oriente, Cumaná.

Chaoyue, W.; Fegna, L.; Yehui, D.; Qiuping, G.; Wenlonga, W.; Lingyu, Z.; Jianzhong, L.; Shanping, H.; Wen, C. y Yulong, Y. 2019. Dietary taurine regulates free amino acid profiles and taurine metabolism in piglets with diquat-induced oxidative stress. *Journal of Functional Foods*, 62: 103569.

Chen, C. y Chou, H. 2016. Hyperoxia disrupts the intestinal barrier in newborn rats. *Experimental and Molecular Pathology*, 101: 44-49.

Chou, H. y Chen, C. 2017. Neonatal hyperoxia disrupts the intestinal barrier and impairs intestinal function in rats. *Experimental and Molecular Pathology*, 102: 415-421.

Clahsen, P.; Moison, R.; Holtzer, C. y Berger, H. 1992. Recycling of glutathione during oxidative stress in erythrocytes of the newborn. *Pediatric Research*, 32: 399-402.

Córdova, N. 2016. Efecto de la taurina contra daños lipoperoxidativos y estructurales en el pulmón inmaduro de ratas expuestas a hiperoxia. Trabajo de

grado. Departamento de Bioanálisis, Universidad de Oriente, Cumaná.

Daneshvar, N.; Shirini, F.; Nikoo, M. y Karimi, R. 2018. Taurine as a green bioorganic catalyst for the preparation of bioactive barbituric and thiobarbituric acid derivatives in water media. *Bioorganic Chemistry*, 77: 68-73.

Dean, R.; Gieseg, S. Y Davies, M. 1993. Reactive species and their accumulation on radical-damaged proteins. *Trends in Biochemical Sciences*, 18: 437-441.

Duboc, H.; Taché, Y. y Hofmann, A. 2014. The bile acid TGR5 membrane receptor: from basic research to clinical application. *Digestive and Liver Disease*, 46: 302-12.

Ellman, G. 1959. Tissue sulfhydryl groups. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 82: 70-77.

Fernández, E. y Galván, A. 2000. Métodos para la cuantificación de proteínas. *Editorial Biología molecular*.

Finer, N. y Leone, T. 2009. Oxygen saturation monitoring for the preterm infant: the evidence basis for current practice. *Pediatric Research*, 65: 375-80.

Freeman, B. y Crapo, J. 1981. Hyperoxia increases oxygen radical production in rat lungs and lung mitochondria. *Journal of Biological Chemistry*, 256:10986-92.

García, E. 2012. Aplicación de la ley de Lambert-Beer en espectroscopía UV-visible. <http://hdl.handle.net/10251/16360>

Giannone, P.; Bauer, J.; Schanbacher, B. y Reber, K. 2007. Effects of hyperoxia on postnatal intestinal development. *Biotechnic and Histochemistry*, 82(1): 17-22.

Gordo, F.; Calvo, E.; Abella, A. y Salinas, I. 2009. Toxicidad pulmonar por hiperoxia. *Medicina Intensiva*. 134-138. doi:10.1016/j.medin.2009.04.007

Gresner, P.; Świercz, R.; Beata, M.; Twardowska, E.; Gromadzińska, J. y Wąsowicz, W. 2016. Does the low-level occupational exposure to volatile organic compounds alter the seasonal variation of selected markers of oxidative stress? A case control study in nail technicians. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology*, 11: 1-11.

Guerra, E. 2001. Estrés oxidativo, enfermedades y tratamientos antioxidantes. *Anales de Medicina Interna*, 18: 50-59.

Hayes, J. y McLellan, L. 1999. Glutathione and glutathione dependent

enzymes represent a co-ordinately regulated defence against oxidative stress. *Free Radical Research*, 31: 273-300.

Hernández, H. 2019. Daño oxidativo en el páncreas de ratas expuestas a hiperoxia y tratadas con taurina: un análisis histológico y bioquímico. Trabajo de pregrado. Departamento de Bioanálisis, Universidad de Oriente, Cumaná.

Hohn, A.; König, J. Y Grune, T. 2013. Protein oxidation in aging and the removal of oxidized proteins. *Journal of Proteomics*, 92: 132-159.

Huerta, M.; Ortega, M.; Cobos, M.; Herrera, J.; Díaz, C. y Guinzberg, R. 2005. Estrés oxidativo y el uso de antioxidantes en animales domésticos. *Interciencia*, 30: 728-734.

Hylemon, P.; Zhou, H.; Pandak, W.; Ren, S. y Gil, G. y Dent, P. 2009. Bile acids as regulatory molecules. *The Journal of Lipid Research*, 50: 1509-20.

Ibarreto, P. 2017. Análisis ultraestructural y bioquímico del contenido de proteínas y lípidos en el hígado de ratas recién nacidas expuestas a hiperoxia y tratadas con taurina. Trabajo de pregrado. Departamento de Bioanálisis, Universidad de Oriente, Cumaná, Venezuela.

Ito, T.; Yoshikawa, N.; Schaffer, S. y Azuma, J. 2014. Tissue taurine depletion alters metabolic response to exercise and reduces running capacity in mice. *Journal Amino Acids*, doi: 10.1155/2014/964680

Kiaran, K. y Kirk, J. 1993. Volume regulatory taurine release from a human heart cancer cell line. *Federation of European Biochemical Societies Letters*, 336: 153-158. doi:10.1016/0014-5793(93)81630-I

Lachapelle, P.; Dembinska, O.; Rojas, L.; Benoit, J.; Almazan, G. y Chemtop, S. 1999. Persistent functional and structural retinal anomalies in newborn rats exposed to hyperoxia. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 77: 1-8.

Lash, L.; Hagen, T.; Jones, D. 1986. Exogenous glutathione protects intestinal epithelial cells from oxidative injury. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 83: 4641-4645.

Liu, X.; Zhang, D.; Cai, Q.; Liu, D.; Sun, S. 2020. Involvement of nuclear factor erythroid 2 related factor 2 in neonatal intestinal interleukin 17D expression in hyperoxia. *International Journal of Molecular Medicine*, 46: 1423-1432.

Mahadevan, V. 2017. Anatomy of the small intestine. *Surgery*, 35(8): 407-412.

Maniscalchi, A. 2015. Ultraestructura de la sustancia blanca, actividad de la catalasa y concentración de tioles totales en el cerebelo de ratas expuestas a hiperoxia postnatal y tratadas con taurina. Trabajo de grado. Departamento de Bioanálisis, Universidad de Oriente, Cumaná.

Marotte, C. y Zeni, S. 2013. Especies reactivas de oxígeno y su efecto sobre la actividad de las células óseas. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamérica*, 47(4):661-674.

Márquez, C. y Vásquez, Z. 2017. Efecto protector de la taurina contra el daño oxidativo y estructural en el riñón de ratas recién nacidas expuestas a hiperoxia. Trabajo de grado. Departamento de Bioanálisis, Universidad de Oriente, Cumaná.

Martínez, M. 1998. Toxicidad de xenobióticos mediada por radicales libres de oxígeno. *Ars Pharmaceutica*, 39(1): 5-18.

Martínez, M.; Cárabez, A.; Gallegos, M.; Pedraza, G.; Hernández, N. y Leo, G. 2010. Thinner inhalation effects on oxidative stress and DNA repair in a rat model of abuse. *Journal of Applied Toxicology*, 30: 226-232.

Martínez, M.; Gámez, M.; González, C.; Rodríguez, V.; Hidalgo, T. y Herrera, M. 2012. Morfología y función del intestino delgado de ratas criadas según un modelo de crecimiento intrauterino retardado. *Revista Cubana de Alimentación y Nutrición*, 30: 7-28.

Ohkawa, H.; Ohishi, N. y Yagi, K. 1979. Assay for lipid peroxidation in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Annals of Biochemistry*, 95: 351-358.

O'Flaherty, L.; Stapleton, P.; Redmond, H. y Bouchier, D. 1997. Intestinal taurine transport. *European Journal of Clinique Investigation*, 27: 873-880.

Palma, M. 2008. Análisis de la función y estructura retiniana y estrés oxidativo en ratas en desarrollo expuestas a hiperoxia y tratadas con taurina. Trabajo de Pregrado. Departamento de Biología. Universidad de Oriente. Cumaná, estado Sucre.

Parris, K. 1997. Glutathione: systemic protectant against oxidative and free radical damage. *Alternative Medicine Review*, 2: 155-176.

Radford, D. 2010. Sobre la toxicidad pulmonar del oxígeno: III. La inducción de la dependencia del oxígeno por el uso de oxígeno. *Patología Experimental y Molecular*, 89(1): 36-45.

Ramírez, Y. 2009. Efecto de la taurina sobre la estructura de la corteza cerebelosa en ratas en desarrollo expuestas a hiperoxia. Trabajo de Postgrado.

Biología Aplicada: Mención Ecología y Ecotoxicología Ambiental. Universidad de Oriente. Núcleo de Sucre.

Ren, H.; Meng, Q.; Yepuri, N.; Du, X.; Sarpong, J. y Cooney, R. 2018. Protective effects of glutathione on oxidative injury induced by hydrogen peroxide in intestinal epithelial cells. *Journal of Surgical Research*, 39-47.

Rojas, L.; Benítez, K.; Suárez, S.; Boada-Sucre, A.; Ramírez, Y.; Romero, M. y Hernández, G. 2005. Ultraestructura de la retinopatía causada por la hiperoxia en ratas en desarrollo. *Revista de Investigación Clínica*, 57(6): 794-801.

Rojas, A. 2015. Ultraestructura de la sustancia gris, actividad de la superóxido dismutasa y concentración de malonaldehído en el cerebelo de ratas en desarrollo expuestas a hiperoxia y tratadas con taurina. Trabajo de grado. Departamento de Bioanálisis, Universidad de Oriente, Cumaná.

Salinas, J. G. 2006. ¿Qué sabe usted acerca de radicales libres?. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 37(4) 69-73.

Sánchez, R.; Peñaranda, D.; Rivera, L. y Buelvas, E. 2007. ¿Cómo puede ser tóxico el oxígeno en el periodo neonatal? CCAP. *Precop Sociedad Colombiana de Pediatría*, 9(4): 35 - 42.

Schaffer, S.; Takahashi, K. y Azuma, J. 2000. Role of osmoregulation in the actions of taurine. *Amino Acids*, 19: 527-546.

Sen, S. 2000. Cellular thiols and redox-regulated signal transduction. *Current Topics in Cellular Regulation*, 36: 1-30.

Sokal, R. y Rohlf, J. 1979. Biometría, principios y métodos estadísticos en la investigación biológica. *Ediciones Blume*.

Sokolis, D. 2017. Experimental study and biomechanical characterization for the passive small intestine: identification of regional differences. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 74: 93-105.

Song, L. y Kang, Y. 2013. Conformational preferences of taurine in the gas phase and in water. *Computational and Theoretical Chemistry*, 1025: 8-15.

Stapleton, P.; O'Flaherty, L.; Redmond, H. y Bouchier, H. 1998. Host defense a role for the amino acid taurine. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 22(1): 42-48.

Stadtman, E. 1992. Protein oxidation and aging. *Science*, 257: 1220-1224.

Sukhotnik, I.; Brod, V.; Lurie, M.; Rahat, M.; Shnizer, S.; Lahat, N.; Mogilner, J. y Bitterman, H. 2009. The effect of 100% oxygen on intestinal preservation and recovery following ischemia-reperfusion injury in rats. *Critical Care Medicine*, 37(3): 1054-1061.

Suniaga, X. 2018. Daño lipoperoxidativo, defensas antioxidantes y fragilidad osmótica de glóbulos rojos en trabajadores de estaciones de servicio en la ciudad de Cumaná, estado Sucre. Trabajo de Pregrado. Departamento de Bioanálisis. Universidad de Oriente. Cumaná, estado Sucre.

Tapia, A. y Araya, M. 2006. Estrés oxidativo, prooxidantes y enfermedad de Crohn. *Revista Médica de Chile*, 134: 95-100.

Toyokuni, S. 1996. Iron induced carcinogenesis: the role of redox regulation. *Free Radical Biology and Medicine*, 20: 553-66.

Vélez, M.; Uribe, L. y Lenz, M. 2012. Papel del resveratrol de uva como antioxidante. *Revista Luna Azul*, 34: 240-256.

Vento, M. 2014. Oxigenoterapia en el recién nacido. *Anales de Pediatría Continuada*. 12(2): 68-73.

Wasowicz, W.; Neve, J.; Peretz, A. y Néve, J. 1993. Optimized steps in fluorometric determination of thiobarbituric acid-reactive substances in serum: importance of extraction pH and influence of sample preservation and storage. *Clinical Chemical*, 39: 2522-2526.

Zecchinati, F.; Barranco, M.; Tocchetti, G.; Domínguez, C.J.; Arana, M.; Perdomo, V.; Mottino, A.; García, F. y Villanueva, S. 2021. Multidrug resistance-associated protein 2 is negatively regulated by oxidative stress in rat intestine via a posttranslational mechanism. Impact on its membrane barrier function. *Toxicology*, doi: 10.1016/j.tox.2021.152873.

## APÉNDICE

Apéndice 1. Análisis de varianza de la concentración de TBARS (peroxidación lipídica) en el intestino de ratas del día P6, de los grupos control, control-taurina, hiperoxia e hiperoxia-taurina. Sc: sumas cuadráticas, Gl: grados de libertad, Mc: medias cuadráticas, Fs: Fisher y P: probabilidad.

Fuente de variable	Sc	Gl	Mc	Fs	P
Entre grupos	164,847	3	54,9489	37,96	0,0000
Intra grupos	24,6089	17	1,44758		
Total corregido	189,456	20			

Apéndice 2. Contraste múltiple de rango de la concentración de TBARS (peroxidación lipídica) en el intestino de ratas del día P6, de los grupos control, control-taurina, hiperoxia e hiperoxia-taurina. F: frecuencia, M: media, Gh: grupos homogéneos.

Método: 95,0 porcentaje Duncan

Grupo	F	M	Gh
CON-TAU	6	0,684667	X
CON	5	1,5934	X
HIP-TAU	6	6,601	X
HIP	4	6,7685	X

Contraste	Diferencias
CON - CON-TAU	0,908733
CON - HIP	*-5,1751
CON- HIP-TAU	* -5,0076
CON-TAU - HIP	*-6,08383
CON-TAU - HIP-TAU	*-5,91633
HIP - HIP-TAU	0,1675

\* indica una diferencia significativa.

Apéndice 3. Análisis de varianza de la concentración de TBARS (peroxidación lipídica) en el intestino de ratas del día P9, de los grupos control, control-aurina, hiperoxia e hiperoxia-aurina. Sc: sumas cuadráticas, Gl: grados de libertad, Mc: medias cuadráticas, Fs: Fisher y P: probabilidad.

Fuente de Variable	Sc	Gl	Mc	Fs	P
Entre grupos	105,181	3	35,0603	155,72	0,0000
Intra grupos	4,05273	18	0,225151		
Total corregido	109,234	21			

Apéndice 4. Contraste múltiple de rango de la concentración de TBARS (peroxidación lipídica) en el intestino de ratas del día P9, de los grupos control, control-aurina, hiperoxia e hiperoxia-aurina. F: frecuencia, M: media, Gh: grupos homogéneos.

Método: 95,0 porcentaje Duncan

Grupo	F	M	Gh
CON	6	0,708667	X
CON-TAU	6	0,907	X
HIP-TAU	5	4,8158	X
HIP	5	5,5248	X

Contraste	Diferencias
CON – CON-TAU	-0,198333
CON – HIP	* -4,10713
CON- HIP-TAU	* -4,81613
CON-TAU – HIP	* -3,9088
CON-TAU - HIP-TAU	* -4,6178
HIP - HIP-TAU	* -0,709

\* indica una diferencia significativa.

Apéndice 5. Análisis de varianza de la concentración de TBARS (peroxidación lipídica) en el intestino de ratas del día P12, de los grupos control, control-aurina, hiperoxia e hiperoxia-aurina. Sc: sumas cuadráticas, Gl: grados de libertad, Mc: medias cuadráticas, Fs: Fisher y P: probabilidad.

Fuente de variable	Sc	Gl	Mc	Fs	P
Entre grupos	72,2092	3	24,0697	93,85	0,0000
Intra grupos	5,12936	20	0,256468		
Total corregido	77,3385	23			

Apéndice 6. Contraste múltiple de rango de la concentración de TBARS (peroxidación lipídica) en el intestino de ratas del día P12, de los grupos control, control-aurina, hiperoxia e hiperoxia-aurina. F: frecuencia, M: media, Gh: grupos homogéneos.

Método: 95,0 porcentaje Duncan

Grupo	F	M	Gh
CON	6	0,296	X
CON-TAU	6	0,235667	X
HIP-TAU	6	3,66667	X
HIP	6	3,80017	X

Contraste	Diferencias
CON – CON-TAU	0,0603333
CON - HIP	*-3,50417
CON - HIP-TAU	*-3,37067
CON-TAU - HIP	*-3,5645,
CON-TAU - HIP-TAU	*-3,431
HIP - HIP-TAU	0,1335

\* indica una diferencia significativa.

Apéndice 7. Análisis de varianza de la concentración de tioles totales en el intestino de ratas del día P6, de los grupos control, control-aurina, hiperoxia e hiperoxia-aurina. Sc: sumas cuadráticas, Gl: grados de libertad, Mc: medias cuadráticas, Fs: Fisher y P: probabilidad.

Fuente de variable	Sc	Gl	Mc	Fs	P
Entre grupos	162,589	3	54,1963	19,34	0,0000
Intra grupos	47,643	17	2,80253		
Total corregido	210,232	20			

Apéndice 8. Contraste múltiple de rango de la concentración de tioles totales en el intestino de ratas del día P6, de los grupos control, control-aurina, hiperoxia e hiperoxia-aurina. F: frecuencia, M: media, Gh: grupos homogéneos.

Método: 95,0 porcentaje Duncan

Grupo	F	M	Gh
HIP-TAU	5	4,2875	X
CON	6	4,9186	X
HIP	6	8,2685	X
CON-TAU	4	10,8833	X

Contraste	Diferencias
CON - CON-TAU	*-5,96473
CON - HIP	*-3,3499
CON- HIP-TAU	0,6311
CON-TAU - HIP	*2,61483
CON-TAU - HIP-TAU	*6,59583
HIP - HIP-TAU	*3,981

\* indica una diferencia significativa.

Apéndice 9. Análisis de varianza de la concentración de tioles totales en el intestino de ratas del día P9, de los grupos control, control-aurina, hiperoxia e hiperoxia-aurina. Sc: sumas cuadráticas, Gl: grados de libertad, Mc: medias cuadráticas, Fs: Fisher y P: probabilidad.

Fuente de variable	Sc	Gl	Mc	Fs	P
Entre grupos	590,841	3	196,947	21,66	0,0001
Intra grupos	100,031	11	9,09369		
Total corregido	690,871	14			

Apéndice 10. Contraste múltiple de rango de la concentración de tioles totales en el intestino de ratas del día P9, de los grupos control, control-aurina, hiperoxia e hiperoxia-aurina. F: frecuencia, M: media, Gh: grupos homogéneos.

Método: 95,0 porcentaje Duncan

Grupo	F	M	Gh
CON	4	6,664	X
HIP	3	10,0827	X
HIP-TAU	3	11,4013	X
CON-TAU	5	21,9364	X

Contraste	Diferencias
CON - CON-TAU	*-15,2724
CON - HIP	-3,41867
CON- HIP-TAU	-4,73733
CON-TAU - HIP	*11,8537
CON-TAU - HIP-TAU	*10,5351
HIP - HIP-TAU	-1,31867

\* indica una diferencia significativa.

Apéndice 11. Análisis de varianza de la concentración de tioles totales en el intestino de ratas del día P12, de los grupos control, control-aurina, hiperoxia e hiperoxia-aurina. Sc: sumas cuadráticas, Gl: grados de libertad, Mc: medias cuadráticas, Fs: Fisher y P: probabilidad.

Fuente de variable	Sc	Gl	Mc	Fs	P
Entre grupos	191,204	3	63,7346	5,66	0,0000
Intra grupos	180,082	16	11,2551		
Total corregido	371,286	19			

Apéndice 12. Contraste múltiple de rango de la concentración de tioles totales en el intestino de ratas del día P12, de los grupos control, control-aurina, hiperoxia e hiperoxia-aurina. F: frecuencia, M: media, Gh: grupos homogéneos.

Método: 95,0 porcentaje Duncan

Grupo	F	M	Gh
CON-TAU	5	10,4028	X
HIP	5	14,2472	XX
HIP-TAU	5	17,1874	X
CON	5	18,4312	X

Contraste	Diferencias
CON - CON-TAU	*8,0284
CON - HIP	4,184
CON- HIP-TAU	1,2438
CON-TAU - HIP	-3,8444
CON-TAU - HIP-TAU	*-6,7846
HIP - HIP-TAU	-2,9402

\* indica una diferencia significativa.

Apéndice 13. Análisis de varianza de la concentración de Proteínas Totales en el intestino de ratas del día P6, de los grupos control, control-aurina, hiperoxia e hiperoxia-aurina. Sc: sumas cuadráticas, Gl: grados de libertad, Mc: medias cuadráticas, Fs: Fisher y P: probabilidad.

Fuente de variable	Sc	Gl	Mc	Fs	P
Entre grupos	0,00988913	3	0,00329638	4,44	0,0151
Intra grupos	0,0148328	20	0,000741642		
Total corregido	189,456	23			

Apéndice 14. Contraste múltiple de rango de la concentración de Proteínas Totales en el intestino de ratas del día P6, de los grupos control, control-aurina, hiperoxia e hiperoxia-aurina. F: frecuencia, M: media, Gh: grupos homogéneos.

Método: 95,0 porcentaje Duncan

Grupo	F	M	Gh
HIP	6	0,139667	X
HIP-TAU	6	0,1455	X
CON	6	0,157	X
CON-TAU	6	0,192	X

Contraste	Diferencias
CON - CON-TAU	*-0,035
CON - HIP	0,0173333
CON- HIP-TAU	0,0115
CON-TAU - HIP	*-0,052333
CON-TAU - HIP-TAU	*-0,0465
HIP - HIP-TAU	-0,00583333

\* indica una diferencia significativa.

Apéndice 15. Análisis de varianza de la concentración de Proteínas Totales en el intestino de ratas del día P9, de los grupos control, control-aurina, hiperoxia e hiperoxia-aurina. Sc: sumas cuadráticas, Gl: grados de libertad, Mc: medias cuadráticas, Fs: Fisher y P: probabilidad.

Fuente de variable	Sc	Gl	Mc	Fs	P
Entre grupos	0,0189946	3	0,00633154	18,42	0,0151
Intra grupos	0,00653113	19	0,000343744		
Total corregido	0,0255257	22			

Apéndice 16. Contraste múltiple de rango de la concentración de Proteínas Totales en el intestino de ratas del día P9, de los grupos control, control-aurina, hiperoxia e hiperoxia-aurina. F: frecuencia, M: media, Gh: grupos homogéneos.

Método: 95,0 porcentaje Duncan

Grupo	F	M	Gh
HIP-TAU	5	0,1832	X
HIP	6	0,1855	X
CON	6	0,23	X
CON-TAU	6	0,250167	X

Contraste	Diferencias
CON - CON-TAU	-0,0201667
CON - HIP	*0,0445
CON- HIP-TAU	*0,0468
CON-TAU - HIP	*0,0646667
CON-TAU - HIP-TAU	*0,0669667
HIP - HIP-TAU	0,0023

\* indica una diferencia significativa.

Apéndice 17. Análisis de varianza de la concentración de Proteínas Totales en el intestino de ratas del día P12, de los grupos control, control-aurina, hiperoxia e hiperoxia-aurina. Sc: sumas cuadráticas, Gl: grados de libertad, Mc: medias cuadráticas, Fs: Fisher y P: probabilidad.

Fuente de variable	Sc	Gl	Mc	Fs	P
Entre grupos	0,0173132	3	0,00577105	4,79	0,0127
Intra grupos	0,0216962	18	0,00120534		
Total corregido	0,0390093	21			

Apéndice 18. Contraste múltiple de rango de la concentración de Proteínas Totales en el intestino de ratas del día P9, de los grupos control, control-aurina, hiperoxia e hiperoxia-aurina. F: frecuencia, M: media, Gh: grupos homogéneos.

Método: 95,0 porcentaje Duncan

Grupo	F	M	Gh
HIP	5	0,2098	X
HIP-TAU	5	0,2114	X
CON-TAU	6	0,257333	X
CON	6	0,273833	X

Contraste	Diferencias
CON - CON-TAU	0,0165
CON - HIP	*0,0640333
CON- HIP-TAU	*0,0624333
CON-TAU - HIP	*0,0475333
CON-TAU - HIP-TAU	*0,0459333
HIP - HIP-TAU	-0,0016

\* indica una diferencia significativa.

## HOJAS DE METADATOS

### Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 1/6

<b>Título</b>	LIPOPEROXIDACIÓN, TIOLES TOTALES Y PROTEÍNAS EN EL INTESTINO DELGADO DE RATAS EXPUESTAS A NIVELES ELEVADOS DE OXÍGENO Y EL PAPEL ANTIOXIDANTE DE LA TAURINA
<b>Subtítulo</b>	

### Autor(es)

<b>Apellidos y Nombres</b>	<b>Código CVLAC / e-mail</b>	
CORTESÍA JIMÉNEZ, CARMEN BEATRÍZ	<b>CVLAC</b>	23.806.003
	<b>e-mail</b>	Carmenb.cort@gmail.com
	<b>e-mail</b>	

### Palabras o frases claves:

Intestino
Hiperoxia
Taurina

## Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 2/6

### Líneas y sublíneas de investigación:

Área	Sub-área
Ciencias	Bioanálisis

### Resumen (abstract):

Se evaluó el efecto protector de la taurina contra el daño oxidativo en el intestino de ratas recién nacidas expuestas a hiperoxia. Para esto, cuatro grupos de animales constituidos por 10 crías y sus madres, fueron colocados en una incubadora a  $80 \pm 1\%$  de  $O_2$ , desde el primer día de nacimiento y hasta los días postnatales P6, P9 y P12. A dos de los grupos se les colocó solución de taurina al 3% contenida en el agua de beber de la madre (grupos hiperoxia-taurina) y a los otros dos grupos se les colocó solo agua filtrada (grupos hiperoxia). Similarmente, cuatro grupos de igual número a los de hiperoxia, pero expuestos a normoxia ( $21\% O_2$ ) fueron tomados como control. A dos grupos se les agregó agua con solución de taurina (grupos control-taurina) y a los otros dos solo agua (grupo control). Mediante técnicas espectrofotométricas se determinó la concentración de TBARS, tioles totales y proteínas. Los resultados mostraron que el intestino de las ratas expuesto a hiperoxia presentó un significativo aumento en la concentración de TBARS, lo que condujo a una alta peroxidación lipídica. La concentración de tioles totales en los individuos expuestos a hiperoxia se mantuvo en los niveles normales independientemente de la ingesta de taurina. La disminución de las proteínas fue significativa en los días P9 y P12. El efecto de peroxidación sobre las proteínas, se acentúa a mayor tiempo de exposición de hiperoxia y la taurina no revierte el efecto oxidativo en el intestino delgado. En las ratas neonatos expuestas a hiperoxia, se observó una leve acción protectora de la taurina en el intestino, el cual resultó ser muy susceptible a la acción destructiva de las ERO.

## Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 3/6

Contribuidores:

Apellidos y Nombres	ROL / Código CVLAC / e-mail	
Rojas, Luz Marina	ROL	CA <input type="checkbox"/> AS <input checked="" type="checkbox"/> TU <input type="checkbox"/> JU <input type="checkbox"/>
	CVLAC	4.339.741
	e-mail	lmarinarojas@gmail.com
Flores, Evelin	ROL	CA <input type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> TU <input type="checkbox"/> JU <input checked="" type="checkbox"/>
	CVLAC	11.825.759
	e-mail	emflorer@gmail.com
Antón, Yanet	ROL	CA <input type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> TU <input type="checkbox"/> JU <input checked="" type="checkbox"/>
	CVLAC	8.439.227
	e-mail	yanetanton2019@gmail.com

Fecha de discusión y aprobación:

Año	Mes	Día
2022	07	01

Lenguaje: SP

## Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 4/6

<b>Nombre de archivo</b>	<b>Tipo MIME</b>
Tesis de Grado-CortesíaC.doc	Word 2016

### Alcance:

Espacial: \_\_\_\_\_ Nacional \_\_\_\_\_ (Opcional)

Temporal: \_\_\_\_\_ Temporal \_\_\_\_\_ (Opcional)

### Título o Grado asociado con el trabajo:

\_\_\_\_\_ Licenciado(a) en Bioanálisis \_\_\_\_\_

Nivel asociado con el Trabajo: \_\_\_\_\_ Licenciado(a) \_\_\_\_\_

Área de Estudio: \_\_\_\_\_ Bioanálisis \_\_\_\_\_

### Institución (es) que garantiza (n) el Título o grado:

\_\_\_\_\_ UNIVERSIDAD DE ORIENTE – VENEZUELA \_\_\_\_\_

# Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 5/6



UNIVERSIDAD DE ORIENTE  
CONSEJO UNIVERSITARIO  
RECTORADO

CUN°0975

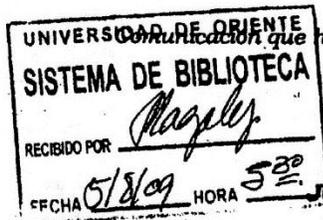
Cumaná, 04 AGO 2009

Ciudadano  
**Prof. JESÚS MARTÍNEZ YÉPEZ**  
Vicerrector Académico  
Universidad de Oriente  
Su Despacho

Estimado Profesor Martínez:

Cumplo en notificarle que el Consejo Universitario, en Reunión Ordinaria celebrada en Centro de Convenciones de Cantaura, los días 28 y 29 de julio de 2009, conoció el punto de agenda **"SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN PARA PUBLICAR TODA LA PRODUCCIÓN INTELECTUAL DE LA UNIVERSIDAD DE ORIENTE EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL DE LA UDO, SEGÚN VRAC N° 696/2009"**.

Letido el oficio SIBI – 139/2009 de fecha 09-07-2009, suscrita por el Dr. Abul K. Bashirullah, Director de Bibliotecas, este Cuerpo Colegiado decidió, por unanimidad, autorizar la publicación de toda la producción intelectual de la Universidad de Oriente en el Repositorio en cuestión.



Comunicación que hago a usted a los fines consiguientes.

Cordialmente,

**JUAN A. BOLANOS CUNPELE**  
Secretario



C.C: Rectora, Vicerrectora Administrativa, Decanos de los Núcleos, Coordinador General de Administración, Director de Personal, Dirección de Finanzas, Dirección de Presupuesto, Contraloría Interna, Consultoría Jurídica, Director de Bibliotecas, Dirección de Publicaciones, Dirección de Computación, Coordinación de Teleinformática, Coordinación General de Postgrado.

JABC/YGC/maruja

Apartado Correos 094 / Telfs: 4008042 - 4008044 / 8008045 Telefax: 4008043 / Cumaná - Venezuela

## Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso- 6/6

**Artículo 41 del REGLAMENTO DE TRABAJO DE PREGRADO (vigente a partir del II Semestre 2009, según comunicación CU-034-2009):** “los Trabajos de Grado son de la exclusiva propiedad de la Universidad de Oriente, y sólo podrán ser utilizados para otros fines con el consentimiento del Consejo de Núcleo respectivo, quien deberá participarlo previamente al Consejo Universitario para su autorización”.



---

CARMEN CORTESÍA  
AUTOR



---

Profa. Luz Marina Rojas  
Asesor